

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 60, NUMERO 2, MAGGIO-AGOSTO 2006

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

Antiallergico



Xyzal[®]
R06AE09 LEVOCETIRIZINA 5mg

Evidenze di efficacia

Trattamento sintomatico della rinite allergica
(inclusa la rinite allergica persistente)
e dell'orticaria cronica idiopatica¹

Medicinale
soggetto a
prescrizione
medica

classe A
S.S.N. Nota 89

Posologia: 1 compressa al giorno
dai 6 anni di età





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:** E' opportuna una riduzione del dosaggio nei pazienti anziani con insufficienza renale da moderata a grave (si veda "Pazienti con insufficienza renale" più sotto). **Bambini tra sei e dodici anni di età:** La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). Per bambini di età inferiore a sei anni non è possibile attualmente un adattamento del dosaggio. **Pazienti con insufficienza renale:** La frequenza dei dosaggi deve essere individualizzata in base alla funzionalità renale. Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue. Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CL_{cr}) del paziente espresso in ml/min. Il valore CL_{cr} (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 piperazinic. 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_1 periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H_1 umani ($K_i = 3,2$ nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H_1 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 $7,9 \pm 1,9$ ore. Il valore medio della clearance corporea totale apparente è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione media per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. *Insufficienza renale:* La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. 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 impurezze 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



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 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

Annali italiani di Dermatologia allergologica

clinica e sperimentale

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

Quadrimestrale di dermatologia clinica, allergologica, professionale e ambientale dell'Università degli studi di Perugia



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

Direzione editoriale

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

Recensita in:

Faxon Finder,
Faxon XPRESS,
EMBASE / Excerpta Medica

Direttore

Paolo Lisi (Perugia)

Comitato editoriale

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

Redattore capo

Luca Stingeni (Perugia)

Segreteria di redazione

Katharina Hansel (Perugia)
Simona Pelliccia (Perugia)

Comitato scientifico

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

Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

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

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



Monte Meru Editrice

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 I fascicolo di ogni anno.

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

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

Riassunti

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

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

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

Tabelle e figure

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

Disegni e fotografie

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

Bibliografia

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

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

Esempi:

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

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

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

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

Comunicazione

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

Contenuto

Articoli originali

La rilevanza clinica nella dermatite allergica da contatto: proposta di scoring
Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Lorenzo Mundo e Gianni Angelini » 41

Aeroallergeni e trofoallergeni: omologie e possibile ruolo patogenetico
Fabrizio Guarneri, Maria Itria Giancotta e Claudio Guarneri » 47

Casi clinici in breve

Reazione granulomatosa in tatuaggi: contributo clinico
Fabrizio Guarneri, Claudio Guarneri e Serafinella Patrizia Cannavò » 52

Sindrome orticaria-angioedema da *Foeniculum vulgare*
Fabrizio Guarneri e Claudio Guarneri » 55

Dermatite allergica da contatto e parestesia professionali da sigillante acrilico anaerobico
in idraulico
*Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta
e Carlo Carnevali* » 58

Dermatite allergica da contatto professionale da fibre di carbonio trattate con resine
epossidiche
*Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Massimo Gola, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta
e Carlo Carnevali* » 62

Dermatite flagellata da bleomicina in soggetto in trattamento polichemioterapico
*Teresa Grieco, Carmen Campisani, Mariarita Rossi, Yulia Terskova, Daniele Innocenzi
e Stefano Calvieri* » 65

Proposta terapeutica

Ossido di zinco: nuovo preparato specifico per cute intollerante
Giuseppe Lembo, Katharina Hansel, Luigi Scarpato, Serena Lembo, Luca Stingeni e Fabio Ayala » 68

Rubriche

Patologia cutanea ambientale

Stimoli meccanico-traumatici e cute
Domenico Bonamonte, Anna Maria Biscazzi, Mauro Grandolfo e Gianni Angelini » 73

Recensioni » 78

Notiziario » 79

Contents

Original articles

Clinical relevance in allergic contact dermatitis: proposal of scoring system
Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Lorenzo Mundo and Gianni Angelini » 41

Aeroallergens and food allergens: homologies and their possibile pathogenetic role
Fabrizio Guarneri, Maria Itria Giancotta and Claudio Guarneri » 47

Case reports

Granulomatous reaction to tattoos: clinical contribution
Fabrizio Guarneri, Claudio Guarneri and Serafinella Patrizia Cannavò » 52

Urticaria-angioedema syndrome from *Foeniculum vulgare*: a case report
Fabrizio Guarneri and Claudio Guarneri » 55

Plumber's occupational allergic contact dermatitis and paresthesia caused by anaerobic acrylic sealants
Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta and Carlo Carnevali » 58

Occupational allergic contact dermatitis from carbon fibres impregnated with epoxy resin/curing agent matrix
Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Massimo Gola, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta and Carlo Carnevali » 62

Dermatite flagellata da bleomicina in soggetto in trattamento polichemioterapico
Teresa Grieco, Carmen Campisani, Mariarita Rossi, Yulia Terskova, Daniele Innocenzi and Stefano Calvieri » 65

Therapy

Zinc oxide: a new formulation specific for sensitive skin
Giuseppe Lembo, Katharina Hansel, Luigi Scarpato, Serena Lembo, Luca Stingeni and Fabio Ayala » 68

Reader's forum

Environmental skin diseases

Mechanical-traumatic stimuli and skin
Domenico Bonamonte, Anna Maria Biscazzi, Mauro Grandolfo and Gianni Angelini » 73

Book reviews » 78

News and notices » 79

La rilevanza clinica nella dermatite allergica da contatto: proposta di scoring

Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Lorenzo Mundo e Gianni Angelini

Riassunto. Per la conferma della diagnosi di dermatite allergica da contatto sono necessarie una corretta interpretazione delle reazioni positive ai patch test e la dimostrazione della rilevanza clinica delle stesse. La valutazione della rilevanza è sempre necessaria al fine di fornire al paziente utili e non stressanti norme educazionali di prevenzione. La rilevanza, infatti, è la capacità di un sistema diagnostico-informativo, nel nostro caso i patch test, a selezionare ed evidenziare dati appropriati alle necessità del paziente. In letteratura sono pochi gli studi che trattano in maniera specifica l'argomento, e persino nei lavori clinici di eminenti esperti del settore mancano riferimenti alla rilevanza. Quand'anche considerata, i criteri di valutazione e scoring della rilevanza sono assolutamente non uniformi. A volte, tali criteri sono anche errati o discutibili. In questo lavoro si propone un inquadramento della rilevanza semplice e soprattutto basato su dati certi e incontrovertibili, non tenendo conto quindi di dati "dubbi", "probabili" o "possibili". La rilevanza viene suddivisa in 4 punti: presente (relativa ai sintomi clinici in atto che hanno motivato la visita), passata (relativa ad eventi clinici del passato non correlati a quelli in atto), presente e passata (relativa allo stesso evento clinico cominciato nel passato e perdurante nel presente con andamento cronico-recidivante) e ignota (relativa a sensibilizzazione di sensibilizzazione non accompagnata da manifestazioni cliniche anamnesticamente riportate). Nel presente lavoro, inoltre, si fa riferimento ai criteri da adottare e ad una serie addizionale di esami cui ricorrere, oltre ai patch test, al fine di una valutazione il più possibile precisa della rilevanza clinica.

Parole chiave: allergia da contatto, patch test, rilevanza clinica, standardizzazione, sistema di scoring.

Summary. *Clinical relevance in allergic contact dermatitis: proposal of scoring system.* In order to establish the diagnosis of allergic contact dermatitis at least two important steps should be considered: 1. the accurate recording of positive patch test reactions as true allergic reactions or false positives, and 2. the assessment of their clinical relevance. Relevance is the capability of a diagnostic system, in this case patch testing, to select and highlight data appropriate to a patient's need. In the literature there are only a few articles that deal specifically with relevance, and, even when reported, there is no uniform concept of this definition, how it should be evaluated and scored. Sometimes, the criteria used to assess the relevance are questionable or even wrong. A relevance scoring system (4 categories) for positive allergic patch test reactions is proposed here. It refers to present relevance (related to current clinical symptoms which motivated the medical advice), past relevance (related to old clinical events, not directly correlated to the current dermatological problems), current and past relevance (related to a repeated but discontinuous harmful contact leading to a long-term clinical process), and unknown relevance (related to no known exposure and dermatitis in the past). In order to improve the assessment of the clinical relevance, a list of recommendations and a series of additional tests are also suggested.

Key words: contact allergy, patch testing, clinical relevance, standardization, scoring system.

Introduzione

Per la conferma della diagnosi di dermatite allergica da contatto (DAC) sono necessari i seguenti parametri:

1. dimostrazione dell'allergia da contatto, come reazione immunologica cellulo-mediata

verso uno o più apteni;

2. accurata interpretazione delle reazioni ai patch test, come vere reazioni allergiche o false positività;

3. dimostrazione della rilevanza clinica delle reazioni positive.

L'analisi del penultimo e del terzo parame-

tro, peraltro interdipendenti, possono presentare alcune difficoltà.

In questo lavoro saranno brevemente presi in considerazione i “punti chiave” relativi al secondo parametro e soprattutto saranno valutate le possibilità e le modalità di valutazione della rilevanza clinica delle reazioni positive.

Interpretazione delle reazioni

Le “linee guida” riguardanti la metodica del patch test sono state pubblicate a cura del Gruppo di studio GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali)¹, attualmente SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale), e dalla stessa SIDAPA in associazione con la SIMLII (Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriali)².

Reazioni falsamente positive

Nella valutazione della rilevanza clinica di una reazione ai patch test è necessario innanzitutto stabilire che la stessa reazione sia di natura allergica e non un “falso positivo” (tabella I). Reazioni falsamente positive si possono osservare in particolare quando gli allergeni testati, anche se standardizzati, sono di per

Tabella I - Cause più comuni di reazioni falsamente positive.

Alta concentrazione dell'aptene
Eccesso di aptene testato
Veicolo irritante (specialmente solventi)
Impurità o prodotti di contaminazione presenti nella sostanza testata
Lesioni eczematose sulla o vicino alla sede di applicazione dei patch test
Esecuzione dei patch test in fase attiva di malattia
Facile irritabilità della cute del paziente
Intensa reazione al cerotto
Finn Chamber**
Sostanza sotto forma di cristalli non uniformemente dispersa nel veicolo
Irritazione meccanica da materiale solido compresso dal supporto
Artefatti**
“Excited skin syndrome” o “angry-back”

* in seguito a immunoterapia con estratti allergenici intradermici per allergia a pollini, alcuni pazienti sviluppano sensibilizzazione all'alluminio; alcune sostanze contenenti mercurio possono, inoltre, reagire con l'alluminio

** da sospettare in presenza di reazioni bollose o necrotiche

sé potenzialmente irritanti (per esempio, i sali di metalli) e/o quando sono testati a concentrazioni vicine al loro livello di irritazione. False reazioni positive si possono avere inoltre in occasione di un elevato livello di irritabilità della cute (test eseguiti in fase di dermatite attiva o su cute dermatitica). In presenza di reazioni multiple si deve tener conto della possibilità di reattività al veicolo o ai cerotti adesivi, oppure della evenienza della “excited skin syndrome”.

Speciale attenzione deve essere rivolta a quelle reazioni previamente positive e successivamente (sotto identiche condizioni ambientali e sperimentali) negative in occasione di ritestificazione. Queste reazioni “perse”, infatti, possono essere legate ad una vera perdita della sensibilizzazione (in verità abbastanza difficile da documentare), o a precedenti false positività da “angry back” o da altri aspetti tecnici.

Valutazione quali-quantitativa delle reazioni

Questa valutazione è uno dei momenti più importanti della metodica dei patch test: perché sia positiva, infatti, la reazione deve soddisfare precise ed inequivocabili caratteristiche clinico-morfologiche (tabella II)^{1,2}. Partico-

Tabella II - Valutazione quali-quantitativa delle reazioni allergiche secondo la SIDAPA.

±	Debole eritema*
+	Eritema uniforme con edema, eventualmente papule o accenno a vescicolazione
++	Eritema, edema, papule e vescicole evidenti che possono debordare dall'area di applicazione
+++	Eritema, edema, papule e vescicole molto evidenti, talvolta confluenti in bolle
* ±:	reazione dubbia, da rivalutare a distanza di tempo

lare attenzione deve essere rivolta alle reazioni dubbie (±, ?) o deboli (+), comunque da ripetere a distanza di tempo. È necessario ricordare che l'eritema e l'edema da soli sono parametri di intensità e non di qualità: sono infatti segni di un intenso processo infiammatorio, che può essere legato anche ad un meccanismo di natura irritativa, e non segni specifici di una reazione allergica³. Quest'ultima invece si avvale della contemporanea presenza di eritema,

edema, vescicole e papule morfologicamente apprezzabili, indipendentemente dalla loro intensità o dal loro numero.

Rilevanza clinica delle reazioni

In presenza di una reazione allergica ai patch test è sempre necessario stabilirne la rilevanza clinica, al fine di fornire al paziente utili norme educazionali di prevenzione.

Analisi della letteratura

In letteratura sono pochi i lavori che trattano in maniera specifica il problema della rilevanza clinica delle reazioni positive⁴⁻⁷. Uno di essi è un abstract⁴, un altro è una review che approccia il problema senza definirlo⁵ e un terzo propone un sistema di scoring della rilevanza di non facile praticabilità⁶.

Di recente, De Groot⁷ in un puntuale lavoro sull'argomento lamenta la scarsa numerosità degli studi su questo importantissimo punto e il fatto che nel 65% circa dei lavori clinici sulla dermatite allergica da contatto mancano o sono veramente scarsi i riferimenti alla rilevanza.

In accordo con quest'ultimo Autore, non vengono riportati dati sulla rilevanza neanche in studi sui patch test di eminenti esperti del settore. E, quand'anche trattato, il concetto di rilevanza è assolutamente non uniforme per quel che concerne definizione, valutazione e scoring. Talora le reazioni positive vengono valutate solo come "rilevanti", mentre raramente si fa riferimento alla "rilevanza passata". A volte, per di più, gli stessi Autori usano criteri di valutazione diversi in studi successivi.

A volte, i criteri di valutazione della rilevanza sono alquanto discutibili o errati. Ad esempio, il gruppo di studio del Nord America in un lavoro del 1995 ritiene una reazione rilevante quando il contatto con "a material known to contain the putative allergen was likely to occur"⁸. Questa modalità di valutazione crea incertezze e soprattutto superstimola le percentuali di rilevanza. In un successivo studio lo stesso Gruppo suddivide la rilevanza presente in "definite", "probable" e "possible". A quest'ultimo riguardo c'è da dire che la rilevanza è sempre "possibile"⁹. In un altro studio americano viene detto che

la rilevanza è "doubtful" quando, in assenza di storia da contatto con l'allergene, la morfologia e il tempo di comparsa della reazione suggeriscono trattarsi di reazione allergica¹⁰. La morfologia della reazione al patch test, tuttavia, serve a stabilire la natura allergica della stessa reazione e non la sua rilevanza.

Tenuto conto di questa situazione, non si può non essere d'accordo con Jan Wahlberg quando dice che "evaluating the relevance of a reaction is the most difficult and intricate part of the patch test procedure, and is a challenge to both dermatologist and patient. The dermatologist's skill, experience and curiosity are crucial factors"¹¹.

Proposta di scoring della rilevanza

La rilevanza è la capacità di un sistema diagnostico-informativo, nel nostro caso i patch test, a selezionare ed evidenziare dati appropriati alle necessità del paziente⁶. Ovviamente, ci si riferisce qui alla rilevanza di elicitazione della DAC, tenuto conto che esiste anche la rilevanza di induzione dell'allergia da contatto. Si propone di seguito un inquadramento della rilevanza basato sulla semplicità, essenziale in questa occasione, e soprattutto su dati certi e incontrovertibili: non si terrà conto quindi di dati "dubbi", "probabili" o "possibili".

La rilevanza clinica di una reazione allergica può essere suddivisa in presente, passata e ignota; fra quella presente e quella passata si può

Tabella III - Proposta di scoring della rilevanza clinica.

1. <i>Presente</i>	Relativa a sintomi clinici in atto, e perciò datanti da settimane o alcuni mesi, che hanno motivato la visita dermatologica
2. <i>Passata</i>	Relativa ad eventi clinici del passato, non direttamente correlati ai problemi clinici in atto
3. <i>Presente + Passata</i>	Relativa ad una situazione di dermatite allergica da contatto datante da molto tempo con andamento cronico-ricidivante
4. <i>Ignota</i>	Relativa a slatentizzazione di passata sensibilizzazione ad un allergene (in genere ubiquitario), non accompagnata a segni clinici anamnesticamente riferiti

inserire un ulteriore punto che tiene conto di una evenienza abbastanza comune (tabella III).

Rilevanza presente. È relativa ai sintomi clinici in atto che hanno motivato la visita dermatologica e l'esecuzione dei patch test. Questi sintomi pertanto datano da settimane ad alcuni mesi.

Rilevanza passata. Si riferisce ad eventi clinici del passato, non direttamente correlati ai problemi clinici in atto. Fra gli eventi vecchi e quelli in atto c'è quindi un lungo intervallo di tempo.

Rilevanza presente e passata. Fra la presente e la passata non sempre esiste una linea netta di demarcazione: spesso infatti ci si trova di fronte allo stesso contatto nocivo ripetuto nel tempo, sia pure in maniera discontinua, cominciato nel passato e ancora oggi presente. In questo caso quindi le due possibilità, passata e presente, coesistono.

Rilevanza ignota. Tutte le possibili altre evenienze che non rientrano nei primi 3 punti possono essere accomunate in questo. La reazione positiva al patch test è segno di slatentizzazione di una passata sensibilizzazione ad un allergene (il più delle volte ubiquitario), senza che ci siano stati (o magari non vengono ricordati dal paziente perché troppo remoti) segni clinici obiettivi. Gli esempi al riguardo sono vari: patch test positivo al timerosal senza ricordo clinico, eczema anoperianale e positività a nichel e cromo, positività all'oro, positività al sodio bisolfito. In questi casi non c'è stata obiettività clinica pur in presenza di patch test positivo: i motivi di questa sorta di "tolleranza clinica" sono ignoti.

Rilevamento della rilevanza clinica

Quando è necessario il rilevamento della rilevanza clinica di una reazione allergica? A nostro avviso il rilevamento va fatto in tutti i casi, al fine di poter consigliare al paziente norme educazionali preventive inerenti la dermatite in atto, senza gravarlo di norme riguardanti vecchi e sopiti problemi clinici. Detto rilevamento è comunque obbligatorio in occasione di giudizio medico-legale, cambio di attività lavorativa, assunzione in ambiente professionale. Ovviamente, lo stesso deve essere eseguito soltanto in presenza di reazioni positive non dubbie (da "++" o "+++") e non per reazioni di tipo "±, ?" (dubbie) e "+" (deboli), né in caso di "excited skin syndrome".

Valutazione della rilevanza clinica

Nella tabella IV sono riportati i punti essenziali da considerare per una valutazione il più possibile accurata della rilevanza^{5,6}.

Di volta in volta, in base ai risultati dei patch test, bisogna approfondire l'anamnesi presente e remota e riconsiderare la specifica esposizione in ambiente occupazionale e non. A livello clinico, la sede della dermatite deve corrispondere a quella del contatto nocivo. Saranno d'aiuto anche peculiari e patognomonic quadri clinici indotti da determinati apteni (dermatite eritemato-micropapulo-vescicolare da nichel, dermatite eritemato-papulo-vescicolare da sulfamide, dermatite eritemato-edematosa da prometazina, dermatite eritemato-edemato-vescico-bollosa da FANS, dermatite polimorfo-simile da pirrolnitrina, e così via). In caso di unica reazione positiva si può tener conto della possibile recidiva o aggravamento della dermatite. Le varie modalità di contatto (cutaneo diretto, cutaneo aerotrasmesso, sistemico, ectopico) devono essere attentamente riconsiderate. Di pratico aiuto saranno l'esa-

Tabella IV - *Punti chiave per un'accurata valutazione di rilevanza.*

-
1. Approfondire l'anamnesi presente e remota
 2. Riconsiderare esposizione professionale e non
 3. Importanti ausili clinici
 - a. Corrispondenza fra sede della dermatite e sede di esposizione
 - b. Peculiari quadri clinici da specifici allergeni
 4. Considerare recidiva o aggravamento della dermatite in seguito a patch test
 5. Riconsiderare le modalità di contatto (diretto, aerotrasmesso, ectopico)
 6. Consultazione di liste dettagliate sull'ubiquitarietà degli allergeni
 7. Considerare il sopralluogo sul posto di lavoro
 8. Analizzare le condizioni ambientali del posto di lavoro
 9. Confidare in informazioni da parte delle ditte produttrici di prodotti chimici
 10. Ricorrere a test addizionali
-

me di liste dettagliate circa l'ubiquitarietà degli allergeni, la visita del posto di lavoro con lo studio delle condizioni ambientali e le informazioni da parte delle ditte produttrici sui prodotti chimici impiegati.

Test addizionali ai patch test

Per una precisa valutazione si può anche ri-

correre ad ulteriori esami (tabella V)^{5,6}. È necessario eseguire questi test in due occasioni.

Tabella V - Test addizionali per precisa valutazione della rilevanza.

Ripetere patch test in condizioni appropriate
Test d'uso
ROAT ("Repeated Open Application Test")
Patch test con diluizioni scalari dell'allergene
Analisi clinica del prodotto incriminato
Ricerca di impurezze nel prodotto incriminato

Patch test positivo a sostanze contenute in prodotti in uso. In caso di patch test positivo ad una sostanza contenuta in un prodotto che il paziente sta usando (per esempio, un cosmetico) si può affermare che la reazione è rilevante solo perché l'aptene che l'ha indotta è presente nel prodotto in uso? A nostro avviso, una certezza del genere non è possibile, e questo per 2 motivi. Il primo: l'allergene risultato positivo è contenuto nel prodotto incriminato, ma magari vi è contenuto in quantità talmente bassa da non essere in grado di elicitare la reazione e quindi di indurre la dermatite in atto. Non si dimentichi, infatti, che i patch test nelle condizioni da noi eseguite sono ad un livello molto alto di stress elicittivo. In questa evenienza di dubbio si può ricorrere al test d'uso o al ROAT, pur tenendo presente che su 10 pazienti con reazione positiva al patch test con Kathon CG® (100 ppm) solo 5 rispondono al ROAT con il prodotto incriminato¹². Oppure si possono fare diluizioni scalari della sostanza risultata positiva, al fine di stabilire nel paziente la soglia minima di elicitazione e confrontarla con la quantità di sostanza contenuta nel prodotto incriminato. Così operando, si può evitare di stressare il paziente con norme preventive magari inutili. È inutile cioè vietare al paziente nichel-sensibilizzato l'uso dei cosmetici: è vero che, com'è noto, questi contengono nichel, ma lo contengono in genere in così bassa quantità (<0,5 ppm) da non essere sufficiente ad elicitare la reazione positiva.

Il secondo motivo: la sostanza che ha elicitato la risposta positiva è sì contenuta nel prodotto incriminato, ma magari non viene rilasciata dallo stesso perché in qualche modo complessata o chelata a carrier che non ne consentono il rilascio. Ancora una volta, il test d'uso con il prodotto incriminato può risolvere ogni dubbio.

Si deve ricorrere all'analisi chimica del prodotto anche quando si vuole evidenziare l'even-

tuale presenza nello stesso di impurezze non riportate nella composizione, ma magari risultate positive perché presenti nella serie dei patch test.

Prodotti del paziente. Anche in caso di reazione positiva a prodotti "portati" dal paziente e opportunamente testati si deve, ove possibile, ricorrere al test d'uso con il prodotto o all'analisi chimica dello stesso.

Allergeni e rilevanza

Come già detto, gli studi con le percentuali di rilevanza sono molto pochi e si riferiscono in genere a singole sostanze. In un recentissimo lavoro, Belsito¹³ riporta la rilevanza relativa ai più comuni allergeni negli Stati Uniti d'America. I dati derivano da uno stu-

Tabella VI - Percentuali di rilevanza riferite ai più frequenti allergeni da contatto negli USA (da Belsito¹³, modificata).

Allergene	Rilevanza (%)
Nichel solfato	58,8
Cobalto cloruro	55,9
Bicromato di potassio	60,7
Orosodiotioglicolato	44,0
Balsamo del Perù	81,1
Profumi mix	88,4
Neomicina solfato	34,5
Bacitracina	42,9
Tixocortolo-21-pivalato	86,5
Timerosal	9,3
Formaldeide	60,9
Quaternium 15®	42,9
Euxyl K400®	51,1
Glicole propilenico	84,2
Imidazolidinilurea	89,7
Kathon CG®	82,1
para-Fenilendiamina	54,5
Carba mix	79,7
Tiurami mix	83,6
Amidoamina	85,4
Resina epossidica	69,9
Colofonia	55,6

dio del NACDG condotto su una casistica selezionata di circa 6.000 pazienti negli anni 1998-2000¹⁴. Le percentuali di rilevanza per ogni singola sostanza, riportate nella tabella VI, si riferiscono alla rilevanza presente (certa, probabile, possibile); le reazioni riferite alla rilevanza passata non vengono considerate.

Pur tenendo in debito conto la diversa distribuzione degli apteni da un Paese all'altro,

le percentuali rilevate negli USA possono risultare utili per alcune considerazioni. C'è da segnalare comunque che dette percentuali sono sovrastimate dal momento che gli Autori hanno tenuto conto non solo della rilevanza presente certa, ma anche di quella possibile e probabile.

Dall'analisi della tabella emerge come la frequenza di rilevanza sia ovviamente minore per le sostanze a più larga diffusione, quali nichel, neomicina, *para*-fenilendiamina, colofonia. A nostro avviso, la prevalenza nel caso di balsamo del Perù e profumi mix è assolutamente sovrastimata; per quel che riguarda timersal, la rilevanza è, come da opinione comune, molto bassa. Ovviamente, la mancata rilevanza di una reazione positiva non significa che i pazienti non sono allergici alla sostanza in questione, ma piuttosto che quello specifico allergene non è verosimilmente responsabile della dermatite in atto.

Conclusioni

La valutazione di rilevanza clinica di una reazione positiva non è sempre facile e necessita di standardizzazione ("consensus") relativamente alla sua definizione e al sistema di scoring. Soltanto in pochi lavori viene preso in considerazione questo importante parametro, in alcuni dei quali con metodi e risultati discutibili.

In accordo con de Groot⁷, gli studiosi della materia debbono riservare una maggiore attenzione al problema e i vari Gruppi di studio

appartenenti a Paesi diversi debbono cercare di accomunarsi nello sforzo di definire e standardizzare il concetto di rilevanza.

Bibliografia

1. Angelini G, Grandolfo M, Cusano F, et al. Linee-guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
2. Sartorelli P, Angelini G, Ayala F, et al. Linee guida su dermatiti da contatto professionali. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59 suppl 1.
3. Angelini G, Vena GA. Il dermatologo è il clinico meglio qualificato per l'esecuzione dei patch test. *G Ital Dermatol Venereol* 1995; 130: 85.
4. Bruze M. What is a relevant contact allergy? *Contact Dermatitis* 1990; 23: 224.
5. Ale SI, Maibach HI. Clinical relevance in allergic contact dermatitis. *Dermatosen* 1995; 43: 119.
6. Lachapelle JM. A proposed relevance scoring system for positive allergic patch test reactions: practical implications and limitations. *Contact Dermatitis* 1997; 43: 275.
7. de Groot AC. Clinical relevance of positive patch test reactions to preservatives and fragrances. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 224.
8. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group standard tray patch test results (1992-1994). *Am J Contact Dermatitis* 1995; 6: 160.
9. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 911.
10. Jackson JM, Fowler JF. Methyl dibromoglutaronitrile (Euxyl K400): a new and important sensitizer in the United States? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 934.
11. Wahlberg JE. Patch testing. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PH (eds). *Textbook of contact dermatitis*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995; 239.
12. Marks JG Jr, Moss JN, Parno JR, et al. Methylchloroisothiazolinone-methylisothiazolinone (Kathon CG) biocide: United States multicenter study of human skin sensitization. *Am J Contact Derm* 1990; 1: 157.
13. Belsito DV. Patch testing with a standard allergen ("screening") tray: rewards and risks. *Dermatol Ther* 2004; 17: 231.
14. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1998-2000. *Am J Contact Derm* 2003; 14: 58.

Aeroallergeni e trofoallergeni: omologie e possibile ruolo patogenetico

Fabrizio Guarneri, Maria Itria Giancotta e Claudio Guarneri

Riassunto. Sono presentati i casi di 2 soggetti con storia di manifestazioni cliniche cutanee e respiratorie, risultati positivi ai test allergodiagnostici *in vivo* e/o *in vitro* per aeroallergeni vegetali e trofoallergeni vegetali. In entrambi i pazienti l'origine della sintomatologia correlabile ai pollini e di quella riconducibile al cibo erano state pressochè simultanee: ciò ci ha indotto a verificare l'esistenza di proteine notoriamente o potenzialmente responsabili di reattività crociate fra le diverse specie vegetali alle quali i soggetti erano sensibili. Allo scopo abbiamo utilizzato tecniche *in silico* (analisi della sequenza aminoacidica). I nostri risultati indicano come potenziali responsabili di reattività crociata la beta-espansina 1 e gli allergeni di gruppo 4. Traendo spunto dai casi clinici presentati, vengono illustrati potenzialità, limiti e prospettive della ricerca *in silico* quale supporto e complemento alla tradizionale e tuttora insostituibile sperimentazione *in vivo* e *in vitro*.

Parole chiave: aeroallergeni, trofoallergeni, allergia crociata, analisi *in silico*.

Summary. *Aeroallergens and food allergens: homologies and their possible pathogenic role.* The cases of two subjects with a clinical history of cutaneous and respiratory manifestations are presented. One of them, a 26-year-old female, complained of intermittent asthma and several episodes of post-prandial, exercise-induced urticaria-angioedema. The other subject, a 5-year-old male child, suffered from rhinitis and frequent diffuse post-prandial pruritus. Both patients tested positive to *in vivo* and/or *in vitro* allergodiagnostic tests for some of the common aeroallergens and food allergens. Using prick tests, the woman tested positive to *Compositae*, *Graminaceae*, *Dermatophagoides farinae*, cereals, legumes, hazelnuts, and tomatoes, while the child tested positive to *Graminaceae* only. A search for specific serum IgE gave partly different results (positive for *Graminaceae* and wheat in the first case, and for *Graminaceae*, tomatoes, wheat and beans in the second). In both subjects, avoiding the suspected foods (in the first case, avoiding physical exercise after their ingestion) led to the complete and spontaneous remission of cutaneous clinical manifestations, which was confirmed at a 6-month follow up. The simultaneous onset of pollen-related and food-related clinical manifestations led us to hypothesize and verify the existence of known and/or potential cross-reactive allergens between the vegetable species to which each of the patients was sensitized. To test this hypothesis we compared all amino acid sequences of the fully characterized proteins of the pollens of *Graminaceae* against those of the aforementioned vegetable foods, using the BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) software with a cut-off value of $E < 0.001$. Assessment of potential allergenicity was made on the basis of the FAO/WHO criteria. Our results show that the food/pollen allergen Tri a 4 of *Triticum aestivum* (wheat) is nearly identical to some pollen allergens (group 4 allergens) of other *Graminaceae*, and that the allergen beta-expansin 1 in wheat is very similar not only to other *Graminaceae*, expansins but also to those of *Lycopersicon esculentum* (tomato) and *Cicer arietinum* (chick pea). These data support the hypothesis that, in our patients, all clinical manifestations observed could be due to cross-reactivity caused by allergenic protein(s) which have been phylogenetically preserved in different vegetal species and suggest the need for further investigation, for both a better knowledge of allergic phenomena and possible future consequences on therapy and prevention. On the basis of the cases discussed, the paper also gives an overview on potential usefulness, limits and perspectives of *in silico* research as a support to, and complement of the traditional and currently unreplaceable *in vitro* and *in vivo* experimental procedures.

Key words: aeroallergeni, food allergens, cross-reactivity, *in silico* analysis.

Introduzione

Le reattività crociate fra aeroallergeni e

trofoallergeni, sia all'interno di singole famiglie botaniche che fra specie filogeneticamente "distanti", sono da sempre un argomento di

grande attualità in ambito dermoallergologico, sia da un punto di vista prettamente scientifico, sia per le numerose implicazioni pratiche in ambito clinico, diagnostico, preventivo e, in prospettiva, terapeutico¹⁻³.

Le moderne tecniche di laboratorio hanno consentito lo studio estensivo delle singole molecole allergeniche e delle loro reattività crociate, ampliando in maniera significativa le nostre conoscenze. Tuttavia, il gran numero di molecole prodotte da ogni singolo organismo e le innumerevoli possibili reattività crociate rendono difficilmente realizzabile, per limiti di risorse e di tempo, uno studio davvero esaustivo in merito. Un aiuto significativo in questo senso è venuto recentemente dall'analisi molecolare *in silico*: con tale termine si definisce un variegato insieme di tecniche che permettono lo studio, e in alcuni casi la simulazione, di fenomeni biologici attraverso l'impiego di elaboratori elettronici. Sebbene si sia ancora lontani dalla fedele riproduzione della realtà della materia vivente, soprattutto per quanto concerne la molteplicità e complessità delle interazioni di ogni singola molecola con tutte quelle circostanti, le tecniche bioinformatiche hanno in più occasioni consentito di ridurre significativamente tempi e costi delle ricerche, restringendo il numero degli esperimenti richiesti o addirittura "prevedendo" le modalità di svolgimento di alcuni fenomeni, quali la capacità di una molecola esogena di originare una malattia autoimmune^{4,5} o, come nel presente lavoro, la potenziale reattività crociata fra allergeni.

Casi clinici

Nel mese di maggio 2005, ad alcuni giorni di distanza l'uno dall'altro, sono venuti alla nostra osservazione 2 pazienti con sintomatologia potenzialmente riconducibile ad una contemporanea sensibilizzazione ad aeroallergeni e trofoallergeni.

Il primo caso è quello di una donna di 26 anni, che lamentava l'insorgenza, dal mese di aprile 2005, di asma lieve intermittente. La paziente faceva risalire allo stesso periodo il primo di alcuni episodi di sindrome orticaria-angioedema, accomunati dall'insorgenza durante esercizio fisico postprandiale. A suo dire,

tuttavia, l'esecuzione di attività fisica, anche intensa, dopo i pasti non dava sempre luogo a manifestazioni clinicamente evidenti; negava inoltre reazioni avverse ad alimenti.

Il secondo caso è quello di un bambino di 5 anni, affetto dal mese di aprile 2005 da rinite, caratterizzata da rinorea acquosa, salve di starnuti, ostruzione e prurito nasali, e da ripetuti episodi di prurito post-prandiale. Anche in questo caso non veniva riferita alcuna allergia alimentare; i genitori, per di più, non riuscivano ad identificare un alimento comune a tutti i pasti precedenti l'insorgenza del prurito.

Ambedue i pazienti erano stati precedentemente sottoposti a terapia sintomatica con antistaminici per via sistemica al bisogno (l'ultima somministrazione era avvenuta 10 giorni prima della nostra visita), da cui avevano ottenuto significativo ma temporaneo beneficio. Avevano inoltre effettuato, alcuni giorni prima, un ampio pannello di esami ematochimici di routine, risultati nei limiti della norma.

Nell'ipotesi di una etiologia allergica, abbiamo eseguito prick test per i più comuni aero- e trofoallergeni (tabella I), seguito dalla determinazione delle IgE specifiche con metodica RAST (Radio Allergo Sorbent Test) per le stesse sostanze. Il prick test ha dato esito positivo per *Compositae* mix (+++), *Graminaceae* mix (++), *Dermatophagoides farinae* (+), cereali mix (++), legumi mix (++), nocciola (+) e pomodoro (+) nel primo caso, e per il solo *Graminaceae* mix (++++) nel secondo. Il RAST ha fornito risultati solo in parte concordanti: la prima paziente è risultata positiva per *Graminaceae* (classe 3) e grano (classe 3), mentre nel siero del bambino sono state individuate IgE specifiche per *Graminaceae* (classe 4), grano (classe 3), pomodoro (classe 2) e fagiolo (classe 2).

Tabella I - Allergeni utilizzati per il prick test.

Tonno	Avena
Merluzzo	Dermatofagoidi mix
Albumi	<i>Parietaria judaica</i>
Maiale	<i>Graminaceae</i> mix
Lattoalbumina	Olivo
□-lattoglobulina	Nocciolo
Caseina	Betulacee mix
Pomodoro	<i>Compositae</i> mix
Grano	Ambrosia
Arachide	Penicilli mix
Cacao	Aspergilli mix
Patata	Micofiti mix
Nocciola	<i>Candida albicans</i>
Orzo	Epitelio di gatto
Sedano	Latice

Nonostante il risultato piuttosto dubbio, è stato raccomandato di evitare l'assunzione degli alimenti ai quali i soggetti erano risultati sensibilizzati. Nel primo caso, il divieto era limitato ai pasti in prossimità di un esercizio fisico. Con tali accorgimenti, in entrambi i pazienti non si sono verificati ulteriori episodi di manifestazioni cutanee, come confermato al follow-up a 6 mesi. Per il trattamento dell'allergia respiratoria, in entrambi i casi è stata prescritta terapia steroidea per via inalatoria per la durata di 30 giorni, con l'aggiunta, per la prima paziente, di un beta-2 agonista al bisogno.

La comparsa quasi simultanea della sintomatologia correlabile ai pollini (asma, rinite) e di quella correlabile al cibo (orticaria-angioedema, prurito) ci ha portati a formulare e tentare di verificare l'ipotesi, alternativa a quella della polisensibilizzazione, dell'eventuale esistenza di uno o più allergeni, noti o potenziali, responsabili di reattività crociate fra le diverse specie vegetali alle quali i soggetti erano sensibili.

Materiali e metodi

L'approccio iniziale nella nostra ricerca delle reattività crociate è stato il confronto delle sequenze aminoacidiche note delle proteine delle piante a cui i nostri pazienti erano risultati allergici. Abbiamo inizialmente individuato nel database Entrez Protein le proteine di 6 piante della famiglia delle *Graminaceae*, note per causare frequentemente allergopatie respiratorie: *Cynodon dactylon*, *Phleum pratense*, *Holcus lanatus*, *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata* e *Hordeum vulgare*. Le sequenze aminoacidiche note delle proteine di queste piante erano, alla data del 5 gennaio 2006, rispettivamente 59, 105, 11, 132, 38 e 1.067.

Dopo aver rimosso manualmente alcune ri-

dondanze del database, ci siamo avvalsi di un programma informatico autoprodotta, interfacciato col programma di analisi di sequenze BLAST (Basic Local Alignment Search Tool, versione 2.2.13)⁶, per comparare ciascuna sequenza con l'intero database (3.159.188 sequenze al momento della ricerca). Il programma BLAST esegue un confronto aminoacido per aminoacido di due proteine, assegnando un punteggio di significatività ad ogni coppia di aminoacidi comparati; la somma di tali punteggi viene quindi usata per calcolare, secondo una formula che tiene conto delle caratteristiche del database di partenza, un parametro di significatività (E). Sebbene un'omologia sia significativa quando $E < 1$, abbiamo deciso di utilizzare un criterio più selettivo per incrementare la specificità della metodica: conseguentemente, sono state considerate per la nostra ricerca solo le omologie con $E < 0,001$.

L'insieme di proteine così ottenuto è stato poi scansionato con un sistema semiautomatico (scansione manuale assistita da computer) per escludere tutte quelle non appartenenti ai trofoallergeni, ai quali i nostri pazienti erano sensibilizzati. Infine, è stata valutata la potenziale reattività crociata delle proteine selezionate, utilizzando i criteri raccomandati dalla FAO⁷.

Risultati

L'allergene Tri a 4 del grano presentava elevatissima omologia di sequenza con allergeni pollinici di gruppo 4 di piante della stessa famiglia (*Graminaceae*), e precisamente *Hordeum vulgare*, *Phleum pratense*, *Cynodon dactylon* e *Lolium perenne* (tabella II). L'identità aminoacidica con tali proteine variava dal 69 all'88%, la similarità (somma di aminoacidi identici e chimicamente simili) fra l'81 e il 93%, il valore

Tabella II - Omologie dell'allergene Tri a 4 di *Triticum aestivum* (grano). Le cifre riportate nelle colonne "Identità" e "Similarità" si riferiscono ai tratti omologhi delle proteine indicate.

Proteina ed organismo	AA totali	Identità	Similarità	E
Hor v 4 [<i>Hordeum vulgare</i>]	518	459/516 (88%)	485/516 (93%)	0,0*
Phl p 4 [<i>Phleum pratense</i>]	508	426/507 (84%)	458/507 (90%)	0,0*
FAD-linked oxidoreductase BG60 [<i>Cynodon dactylon</i>]	522	357/515 (69%)	420/515 (81%)	0,0*
Lol p 4 [<i>Lolium perenne</i>]	423	354/423 (83%)	385/423 (91%)	0,0*

AA=aminoacidi. Similarità = aminoacidi identici + aminoacidi chimicamente simili

* inferiore al limite minimo calcolabile dal sistema (circa 10^{-170})

di E era in tutti i casi addirittura inferiore al valore minimo calcolabile dal sistema (circa 10^{-170}), indicando una significatività estremamente elevata.

Anche la beta-espansina 1 del grano presentava un interessante ed ampio spettro di omologie, sia con altre *Graminaceae* (*Cynodon dactylon*, *Phleum pratense*, *Holcus lanatus*, *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*) che con specie filogeneticamente più distanti quali pomodoro (*Lycopersicon esculentum*) e cece (*Cicer arietinum*); l'identità aminoacidica era in questo caso fra il 30 e il 51%, la similarità fra il 47 e il 69%, il valore di E fra 2×10^{-68} e 6×10^{-17} (tabella III).

Tutte le proteine omologhe su indicate sono allergeni noti; pertanto, non sono stati identificati nuovi potenziali allergeni cross-reattivi.

Discussione

Le manifestazioni cliniche osservate nei nostri pazienti possono essere spiegate postulando una sensibilizzazione pressochè simultanea a numerosi allergeni di piante diverse, non correlati fra loro, oppure lo sviluppo di risposta IgE-mediata verso strutture molecolari filogeneticamente ben conservate, e pertanto altamente suscettibili di essere cross-reattive. Quest'ultima ipotesi è stata sperimentalmente verificata da Sander *et al*⁸ in studi di inibizione crociata del legame alle IgE fra farina di grano e pollini di *Graminaceae*, e appare come la più probabile nei casi presentati, sebbene la prima non possa essere del tutto esclusa, data la stretta vicinanza temporale fra l'insorgenza delle allergopatie correlabili ai pollini e di quelle correlabili agli alimenti.

L'omologia estremamente significativa riscontrata fra gli allergeni di gruppo 4 del gra-

no e di numerosi pollini appare giustificata dall'appartenenza delle relative piante alla famiglia delle *Graminaceae*. In perfetta concordanza con i dati dell'analisi *in silico*, è stata recentemente dimostrata l'effettiva esistenza di reattività crociata fra tali proteine⁹.

Di interesse per certi aspetti ancora maggiore risulta l'altro gruppo di omologie da noi identificate, fra diversi aero- e trofoallergeni di gruppo 1 o beta-espansine. Le espansine sono una categoria di enzimi vegetali altamente conservati, coinvolti nella crescita e nel rimodellamento della pianta¹⁰, attraverso meccanismi ancora non ben chiariti^{11,12}. La reciproca reattività crociata è stata ampiamente dimostrata in studi sulle pollinosi, mentre più recente è la riconsiderazione della loro importanza quali allergeni alimentari¹³. Nei casi clinici presentati, è possibile che queste proteine siano state la causa della reattività crociata fra *Graminaceae* e trofoallergeni sia del grano che di piante filogeneticamente "distanti" come il pomodoro e il cece (tabella III).

Il presente studio è, a nostro parere, esplicativo ed esemplificativo di potenzialità, limiti e prospettive attuali della ricerca *in silico*. La possibilità di riprodurre in una simulazione al calcolatore interazioni molecolari o, come già avviene in alcuni progetti "pilota", il funzionamento di cellule o interi organi, è sicuramente affascinante ed attraente anche al di là dell'ambito della ricerca pura: si tratta infatti di metodiche assolutamente sicure per il paziente e per gli operatori, totalmente riproducibili ed esaminabili in ogni dettaglio, eseguibili in maniera estensiva con limitato impiego di risorse finanziarie ed umane, a velocità nettamente maggiore di quelle *in vivo* ed *in vitro*. Il limite principale dei sistemi bioinformatici è l'incapacità di replicare in maniera totalmente affidabile i processi biologici, incapacità che

Tabella III - Omologie dell'allergene beta-espansina 1 di *Triticum aestivum* (grano). Le cifre riportate nelle colonne "Identità" e "Similarità" si riferiscono ai tratti omologhi delle proteine indicate.

Proteina ed organismo	AA totali	Identità	Similarità	E
Cyn d 1 [<i>Cynodon dactylon</i>]	246	123/241 (51%)	167/241 (69%)	2×10^{-68}
Phl p 1 [<i>Phleum pratense</i>]	263	120/236 (50%)	162/236 (68%)	5×10^{-68}
Hol l 1 [<i>Holcus lanatus</i>]	265	128/268 (47%)	173/268 (64%)	6×10^{-68}
Lol p 1 [<i>Lolium perenne</i>]	263	123/263 (46%)	169/263 (64%)	8×10^{-67}
Dac g 1.01 [<i>Dactylis glomerata</i>]	240	116/234 (49%)	158/234 (67%)	10^{-65}
Expansin [<i>Lycopersicon esculentum</i>]	250	77/242 (31%)	114/242 (47%)	10^{-17}
Alpha-expansin 3 [<i>Cicer arietinum</i>]	248	85/277 (30%)	131/277 (47%)	6×10^{-17}

AA=aminoacidi. Similarità = aminoacidi identici + aminoacidi chimicamente simili

diventa esponenzialmente maggiore al crescere della complessità dei fenomeni studiati. Ciò è dovuto a tre fattori principali: a) l'attuale livello di conoscenza della biologia molecolare e della fisica delle molecole biologiche, notevole ed in costante incremento, ma purtroppo ben lungi dall'essere completo; b) la mancanza di algoritmi matematici capaci di riprodurre efficacemente la multifattorialità delle interazioni che avvengono nella materia vivente; c) la potenza di calcolo degli elaboratori elettronici che, nonostante l'impressionante sviluppo del settore, risulta spesso insufficiente per lo studio dei sistemi biologici.

Da quanto detto consegue che la ricerca *in silico* non può essere considerata, attualmente, sostitutiva delle tradizionali metodiche di studio cliniche e di laboratorio: essa si propone dunque quale strumento aggiuntivo nelle mani del clinico e del ricercatore, in funzione di supporto e di complemento alle altre metodiche, con le quali può essere perfettamente integrata consentendo significativi risparmi di tempo e risorse e favorendo la concezione e lo studio di nuove ipotesi di lavoro.

Anche le prospettive future della disciplina sono legate alla realizzazione del "circolo virtuoso" di continua interazione con la ricerca "tradizionale": il miglioramento dei modelli di simulazione dipende infatti strettamente dalle conoscenze biofisiche e biologiche disponibili. Nel campo dermoallergologico, in particolare, il miglioramento dell'accuratezza della predizione di allergenicità dipenderà strettamente dalla completezza dei database allergenici e proteici, da una migliore comprensione delle caratteristiche che rendono allerge-

nica una molecola e da una più precisa definizione dei meccanismi etiopatogenetici della flogosi allergica.

Bibliografia

1. van Ree R, Fernandez-Rivas M, Cuevas M, et al. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 726.
2. Hoffmann-Sommergruber K, O'Riordain G, Ahorn H, et al. Molecular characterization of Dau c 1, the Bet v 1 homologous protein from carrot and its cross-reactivity with Bet v 1 and Api g 1. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 840.
3. Callejo A, Sanchis ME, Armentia A, et al. A new pollen-fruit cross-reactivity. *Allergy* 2002; 57: 1088.
4. Persidis A. Autoimmune disease drug discovery. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 1038.
5. Benvenga S, Guarneri F, Vaccaro M, et al. Homologies between proteins of *Borrelia burgdorferi* and thyroid autoantigens. *Thyroid* 2004; 14: 964.
6. Altschul SF, Madden TL, Schäffer AA, et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 3389.
7. FAO/WHO. Allergenicity of genetically modified foods. Rome (Italy): FAO/WHO; 2001.
8. Sander I, Raulf-Heimsoth M, Duser M, et al. Differentiation between cosensitization and cross-reactivity in wheat flour and grass pollen-sensitized subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 378.
9. Nandy A, Petersen A, Wald M, et al. Primary structure, recombinant expression, and molecular characterization of Phl p 4, a major allergen of timothy grass (*Phleum pratense*). *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 337: 563.
10. Cosgrove DJ. Loosening of plant cell walls by expansins. *Nature* 2000; 407: 321.
11. Li LC, Cosgrove DJ. Grass group I pollen allergens (beta-expansins) lack proteinase activity and do not cause wall loosening via proteolysis. *Eur J Biochem* 2001; 268: 4217.
12. Grobe K, Poppelmann M, Becker WM, et al. Properties of group I allergens from grass pollen and their relation to cathepsin B, a member of the C1 family of cysteine proteinases. *Eur J Biochem* 2002; 269: 2083.
13. Weichel M, Vergoossen NJ, Bonomi S, et al. Screening the allergenic repertoires of wheat and maize with sera from double-blind, placebo-controlled food challenge positive patients. *Allergy* 2006; 61: 128.

Casi clinici in breve

Reazione granulomatosa in tatuaggi: contributo clinico

Fabrizio Guarneri, Claudio Guarneri e Serafinella Patrizia Cannavò

Riassunto. Sono presentati, a scopo prettamente iconografico, i casi di 2 giovani con lesioni papulo-nodulari di consistenza duro-elastica, a margini netti, insorte nel contesto di tatuaggi, e specificamente nelle zone di iniezione di un colorante rosso. Dopo l'esecuzione dei test clinici e di laboratorio di routine, risultati nella norma, nonché del patch test con la serie standard SIDAPA e il colorante impiegato, con esito negativo, le lesioni sono state diagnosticate, con il supporto dell'istopatologia, come reazioni granulomatose in tatuaggi. Viene inoltre presentata una panoramica sui possibili effetti indesiderati da tatuaggi, con particolare riferimento a quelli di interesse dermatologico.

Parole chiave: tatuaggio, reazione granulomatosa, patch test.

Summary. *Granulomatous reaction to tattoos: clinical contribution.* The cases of two young male patients who came to our observation because of papulo-nodular, hard, elastic lesions, with sharp margins which appeared within their tattoos, specifically in the area where red dye had been injected, are presented. After performing routine clinical and laboratory tests which had normal results, and patch tests with the standard SIDAPA series and the aforementioned red dye which had negative results, the lesions observed were classified, with the support of a histopathological examination, as granulomatous reactions. An overview of the possible undesired effects of tattoos, particularly those of dermatologic interest is reported.

Key words: tattoo, granulomatous reaction, patch test.

Introduzione

L'usanza di "marchiare" il proprio corpo, in maniera spesso persistente, risale agli albori della storia umana, e si ritiene abbia avuto origine dall'esigenza di caratterizzare, in maniera istantanea e inequivocabile, gli appartenenti a un determinato "gruppo" (popolo, casta, classe sociale, etc). Nelle sue molteplici forme tale usanza si è evoluta, attraverso la storia, in modalità diverse nelle varie culture: mentre la valenza originaria è a tutt'oggi conservata presso le comunità a carattere tribale, nei paesi industrializzati la decorazione del corpo viene praticata quasi esclusivamente in obbedienza ai regimi estetici imposti dalla moda, anzi viene, da alcuni, ritenuta una singolare forma d'arte ("body art").

Il tatuaggio rappresenta, ancora oggi, una

delle forme più classiche di decorazione permanente del corpo: in termini medici, esso viene definito come "pigmentazione permanente della cute dovuta all'introduzione, accidentale o volontaria, di particelle esogene colorate, insolubili, a livello del derma"¹. Nelle culture occidentali il tatuaggio ha rappresentato, negli ultimi secoli e fino a poco tempo fa, un simbolo negativo di trasgressione o di appartenenza a determinati gruppi sociali quali detenuti, marinai, emarginati; più recentemente esso è stato trasformato dal consumismo in moda, elemento estetico, nonché modo di comunicare, espressione del bisogno di sentirsi parte di un gruppo. In una società che ha portato all'esaltazione del singolo e, contemporaneamente, al suo isolamento e alla spersonalizzazione, tale visione rappresenta, in definitiva, un richiamo, sia pure distorto, al significato originale del tatuaggio.

Istituto di Dermatologia, Università di Messina.

Dr. Fabrizio Guarneri, Istituto di Dermatologia, Policlinico universitario, Via Consolare Valeria, 98125 Gazzi, Messina (e-mail: f.guarneri@tiscali.it).
Accettato per la pubblicazione il 20 marzo 2006.

Al di là dei suoi significati sociali e psicologici, il tatuaggio riveste interesse per il medico a causa dei suoi possibili effetti indesiderati.

Casi clinici

Si presentano alla nostra osservazione 2 giovani, di 26 e 18 anni, che riferiscono di aver notato l'insorgenza di una manifestazione eritemato-infiltrativa rispettivamente alla superficie anterolaterale del braccio sinistro e alla regione scapolare destra, sedi nelle quali, alcuni giorni prima, era stato eseguito un tatuaggio policromo permanente da parte dello stesso operatore. All'esame obiettivo si notano lesioni papulo-nodulari delle dimensioni di pochi millimetri, di consistenza duro-elastica, a margini netti, confinate alle porzioni rosse dei tatuaggi (figure 1 e 2). La sintomatologia soggettiva è assente.



Figura 1 - Lesioni papulo-nodulari di consistenza duro-elastica, a margini netti, confinate alle porzioni rosse del tatuaggio (Caso No. 1).

I patch test, eseguiti con la serie standard SIDAPA e con il colorante rosso ottenuto dal tatuatore, risultano negativi. Gli esami di laboratorio di routine sono in entrambi i casi entro i

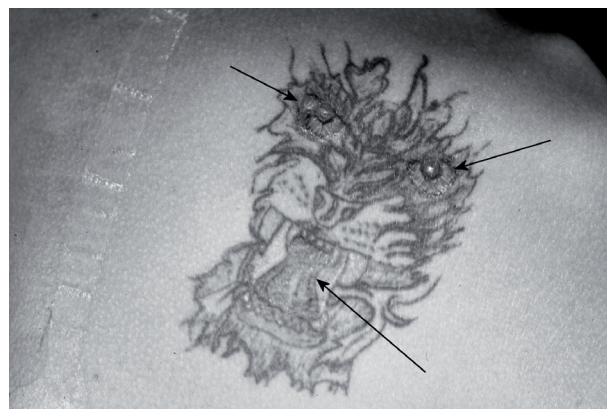


Figura 2 - Lesioni papulo-nodulari di consistenza duro-elastica, a margini netti, confinate alle porzioni rosse del tatuaggio (Caso No. 2).

valori di normalità, e le radiografie del torace e delle ossa delle mani non evidenziano elementi patologici.

L'esame istologico di un campione di tessuto cutaneo ottenuto tramite punch-biopsy mostra caratteristiche sovrapponibili nei 2 soggetti: al di sotto di un'epidermide irregolarmente acantotica si evidenzia un massivo infiltrato di tipo prevalentemente linfo-istiocitario, attorno a numerosi granuli di pigmento variamente distribuito tra le fibre collagene del derma medio (figura 3).

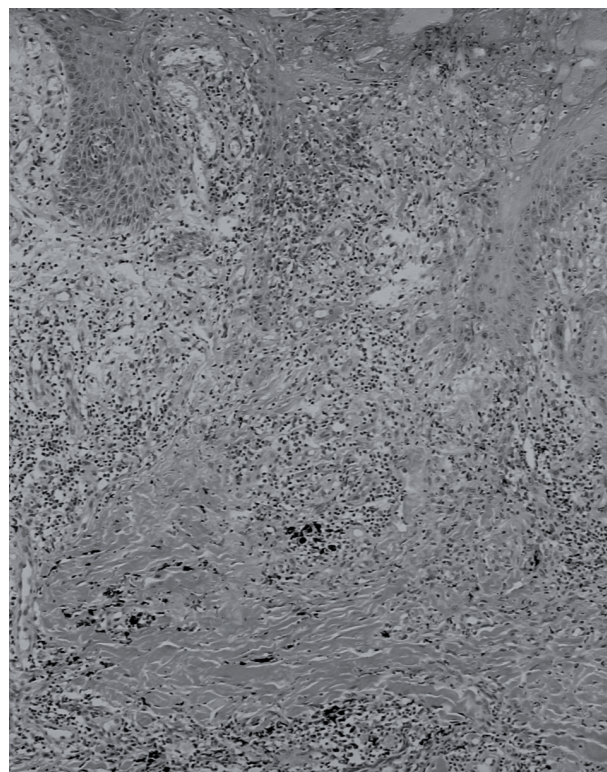


Figura 3 - Esame istologico relativo al Caso No. 1: epidermide acantotica e denso infiltrato a struttura granulomatosa con abbondante quota di pigmento nel derma medio (ematossilina-eosina, 10x).

Discussione

La gamma di reazioni indesiderate ai tatuaggi è piuttosto ampia e dipende dalle caratteristiche individuali del soggetto tatuato, dai materiali impiegati dal tatuatore e dalle modalità di esecuzione.

Una pratica ritenuta erroneamente innocua è quella dei cosiddetti "tatuaggi temporanei", caratterizzati dalla semplice applicazione sulla cute della sostanza colorante (in genere henné): se ciò consente di evitare le possibili complicanze proprie dei tatuaggi, non esclude tuttavia la possibilità di reazioni irritative e/o allergiche da contatto^{2,3}.

I tatuaggi veri e propri, infatti, vengono distinti in semipermanenti e permanenti, in funzione della localizzazione del pigmento esogeno, rispettivamente nel derma superficiale o profondo. Nel caso dei tatuaggi eseguiti con finalità estetiche (fra cui anche quelli cosiddetti cosmetici o correttivi), la tecnica più diffusa prevede l'introduzione del pigmento attraverso l'uso di aghi. Rientrano fra i tatuaggi in senso stretto anche quelli accidentali (da esplosioni/traumi contusivi, da catrame in seguito a incidenti stradali), professionali (da carbone o silicio) e, più raramente, iatrogeni (uso di violetto di genziana o sali di ferro)¹.

Una delle conseguenze più note e temute da chi si sottopone volontariamente a tatuaggio è lo sviluppo di patologie infettive: queste possono variare da verruche o molluschi contagiosi a più impegnative infezioni sistemiche da batteri, virus epatitici B e C e, secondo alcuni, anche da HIV e *Treponema pallidum*¹. La loro incidenza è in larga misura dovuta all'inosservanza, da parte di taluni operatori, di elementari norme di igiene e di prevenzione. Fortunatamente, la maggiore sensibilità di utenti e tatuatori professionisti, nel rispetto di norme legislative adeguate, ha portato alla diffusione dell'impiego di materiali monouso e di ambienti operativi idonei.

In significativo aumento, proporzionale al numero di soggetti tatuati, sono invece le reazioni ai materiali iniettati nel derma⁴. Il reperto istologico più frequente è quello di un infiltrato infiammatorio granulomatoso, nodulare o lichenoidale. Veri e propri granulomi da corpo estraneo possono talvolta essere osservati intorno a granuli di pigmento; più rari sono i granulomi sarcoidei. Le reazioni lichenoidi sono so-

prattutto conseguenti all'uso di sali di mercurio. E' stata descritta anche la possibile insorgenza di fenomeno di Koebner, cheloidi, lesioni lupiche. Un discorso a parte, soprattutto per la loro frequenza, meritano le reazioni allergiche, che possono essere dovute sia al pigmento vero e proprio che ad altre sostanze in esso contenute (prima fra tutte la *para*-fenilendiamina).

I casi da noi osservati rientrano nell'ambito delle reazioni granulomatose da corpo estraneo e vengono presentati a scopo puramente iconografico.

La terapia medica delle reazioni avverse ai materiali da tatuaggio presenta notevoli limiti, essenzialmente legati alla persistenza dell'agente causale nella sede di iniezione. L'uso di corticosteroidi, topici o sistemici, antistaminici ed eventualmente, in caso di sovrinfezione batterica, di antibiotici, costituisce solo elemento di temporaneo sollievo e di supporto e preparazione agli interventi di rimozione dei materiali suddetti. Le tecniche utilizzate sono molteplici e la scelta è strettamente dipendente dalla sede e dalle caratteristiche del tatuaggio (tempo trascorso dalla realizzazione, dimensioni, tipo di pigmenti iniettati, profondità della loro localizzazione nel derma) oltre che, ovviamente, dalla compliance del paziente. Notevoli possibilità sono oggi offerte dalla fotodermolisi dei pigmenti tramite laser in modalità Q-switched, di lunghezza d'onda opportunamente scelta in funzione del colore del pigmento da rimuovere. Altre tecniche più tradizionali sono la dermoabrasione, la crioterapia, la salabrasione. L'opzione chirurgica viene in genere riservata a tatuaggi piccoli, rilevati e localizzati in sedi a scarsa valenza estetica.

Nei casi di nostra osservazione è stata inizialmente praticata terapia medica con corticosteroidi e antibiotici per via orale, senza apprezzabili miglioramenti; le diverse opzioni ablative presentate sono state rifiutate dai pazienti.

Bibliografia

1. Mulas P, Brundu MA, Orrù A. Tatuaggio con reazione lichenoidale. *Esper Dermatol* 2004; 6: 127.
2. Foti C, Bonamonte D, Conserva A, et al. *Para*-fenilendiamina e tatuaggi: descrizione di tre casi e revisione della letteratura. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59: 27.
3. Stingeni L, Bellini V. Dermatite allergica da contatto diffusa e sensibilizzazione crociata indotta da tatuaggio con henné nera in un bambino. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59: 33.
4. Jacob CI. Tattoo-associated dermatoses: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002; 28: 962.

Sindrome orticaria-angioedema da *Foeniculum vulgare*

Fabrizio Guarneri e Claudio Guarneri

Riassunto. Viene descritto il caso di una paziente che riferiva saltuari e progressivamente ingravescenti episodi post-prandiali di sindrome orticaria-angioedema. Tramite prick test con i più comuni trofoallergeni, è stata diagnosticata allergia a nocciola, arachide e orzo. Fu di conseguenza raccomandato di evitare accuratamente tali alimenti. Nonostante ciò, la paziente ha presentato recidiva della sintomatologia alcuni mesi dopo. L'esecuzione del prick by prick test ha dimostrato un'allergia a *Foeniculum vulgare* (finocchio), unico alimento, fra quelli assunti, non precedentemente testato. Viene sottolineata la rarità d'incidenza, le conseguenti difficoltà diagnostiche, nonché la necessità di approfondire la conoscenza del profilo allergenico di *Foeniculum vulgare*.

Parole chiave: *Foeniculum vulgare*, finocchio, sindrome orticaria-angioedema, prick by prick.

Summary. *Urticaria-angioedema syndrome from Foeniculum vulgare: a case report.* A case of a 21-year old girl with sporadic post-prandial episodes of urticaria-angioedema syndrome of increasing severity is reported. Prick test with common food allergens revealed sensitivity to tree nuts, peanuts and barley. Consequently, careful avoidance of these foods was recommended. Notwithstanding, another episode occurred after some months. A prick by prick test revealed sensitivity to *Foeniculum vulgare* (fennel), the only ingested food which had not been previously tested. The rarity of incidence, the consequent diagnostic difficulties, and the need for further research on the allergenic profile of *Foeniculum vulgare* are emphasized.

Key words: *Foeniculum vulgare*, fennel, urticaria-angioedema syndrome, prick by prick.

Introduzione

Le reazioni allergiche ad alimenti rappresentano, per frequenza e potenziale pericolosità, un problema medico di entità rilevante in campo dermatologico, considerata l'elevata percentuale di manifestazioni cutanee. La loro diagnosi è spesso difficile per il concorso di numerosi fattori: imprecisione e/o incompletezza dei dati anamnestici riferiti, "contaminazione" (non sempre immediatamente identificabile) di alimenti tra loro (i cosiddetti "allergeni nascosti"), incompleta definizione del profilo allergenico della maggior parte degli alimenti, reattività crociata, incostante presenza dei diversi allergeni negli estratti commerciali usati a fini diagnostici.

E' stato calcolato che circa il 90% delle allergie alimentari è riconducibile ad un gruppo di 8

alimenti, i cosiddetti "big eight" degli autori anglosassoni: latte, uovo, pesce, crostacei, nocciola, noci, frumento, soia. Seppur molto meno rilevante quantitativamente, il restante 10% è tuttavia particolarmente insidioso, sia perchè, data la rarità delle reazioni, molti alimenti non vengono inclusi nelle serie di screening o addirittura non sono disponibili sotto forma di estratto, sia perchè l'eventuale riscontro di reattività ad uno degli 8 alimenti su riportati induce spesso pazienti e medici a non approfondire ulteriormente le indagini diagnostiche, mascherando di fatto l'allergia meno frequente ma non per questo necessariamente meno grave.

Caso clinico

Nel mese di gennaio 2005 si è presentata alla

nostra osservazione una paziente di 21 anni, riferendo 3 pregressi episodi di orticaria generalizzata e angioedema del volto. Il primo di tali episodi si era verificato nell'inverno 2003, il secondo nel novembre 2004 e l'ultimo, più grave in quanto accompagnato da senso di costrizione glottidea, circa 3 settimane addietro. In tutte e 3 le occasioni, le manifestazioni cliniche erano insorte dopo 1-2 ore dal pasto.

L'anamnesi dermoallergologica evidenziava una dermatite da contatto da bigiotteria. Nessuna documentazione conclusiva su eventuali allergie era però disponibile, in quanto la paziente aveva sempre rifiutato di sottoporsi ai test allergodiagnostici suggeriti per alimenti ed apteni da contatto. All'anamnesi generale, venivano riferite ipercolesterolemia familiare, nonché gastrite e colite perduranti da circa un anno e mezzo e trattate saltuariamente con antiacidi. Da alcuni mesi era in trattamento contraccettivo per policistosi ovarica.

La richiesta di elencare gli alimenti assunti nei pasti immediatamente precedenti gli episodi di orticaria-angioedema forniva risultati dettagliati solo relativamente all'episodio più recente; costantemente assente, in tutti gli eventi, l'assunzione di prodotti ittici. La paziente, pertanto, è stata sottoposta a prick test con un'ampia serie di trofoallergeni, nonché con i più comuni aeroallergeni (per evidenziare eventuali reattività crociate) e lattice (tabella I). Alla lettura a 15 minuti, si riscontrava reazione positiva a nocciola (+++), arachide (+) e orzo (+). Veniva dunque raccomandato alla paziente di evitare categoricamente l'assunzione di tali alimenti, prestando particolare attenzione ad eventuali "contaminazioni" di altri alimenti o di cibi complessi.

Nel maggio 2005 la paziente si è ripresentata alla nostra osservazione per un nuovo episodio di orticaria generalizzata, nonostante l'accurata astensione dagli alimenti per i quali era stata accertata l'allergia. L'anamnesi relativa al pasto sospettato, questa volta, era estremamente precisa: l'unico alimento assunto non testato precedentemente era il finocchio, consumato sotto forma di insalata. Non disponendo dell'estratto commerciale appropriato, abbiamo eseguito un prick test con l'alimento fresco (prick by prick), che ha dato esito positivo (+++); lo stesso test, ripetuto su 10 soggetti di controllo non allergici, è risultato negativo. Eliminando anche questo alimento dalla die-

Tabella I - Allergeni utilizzati per il prick test: le sensibilizzazioni riscontrate nella paziente sono evidenziate in grassetto.

Tonno	Avena
Merluzzo	Dermatofagoidi mix
Albume	<i>Parietaria judaica</i>
Maiale	Graminacee mix
Lattoalbumina	Olivo
□-lattoglobulina	Nocciolo
Caseina	Betulacee mix
Pomodoro	Composite mix
Grano	Ambrosia
Arachide (+)	Penicilli mix
Cacao	Aspergilli mix
Patata	Micofiti mix
Nocciola (+++)	<i>Candida albicans</i>
Orzo (+)	Epitelio di gatto
Sedano	Lattice

ta, la paziente non ha più riferito episodi di orticaria o angioedema fino all'ultima visita di follow-up, effettuata nel settembre 2005.

Discussione

Il finocchio (*Foeniculum vulgare*) è una pianta della famiglia delle *Apiaceae* (definite anche, con termine ormai desueto, *Umbrelliferae*); viene utilizzato per lo più come condimento.

Le segnalazioni di allergia a finocchio, nella letteratura internazionale, sono piuttosto rare: una ricerca sull'argomento condotta nel settembre 2005 attraverso PubMed ha fornito un totale di 13 voci bibliografiche, relative a lavori pubblicati fra il 1984 e il 2002. I dati del Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA), riportati da Moneret-Vautrin *et al*¹, rappresentano probabilmente la più ampia statistica attualmente disponibile sull'allergia ad *Apiaceae*: su un totale di 589 pazienti con allergia alimentare censiti dal 1993 al 2002, sono stati riscontrati 3 casi di sensibilizzazione a finocchio.

Le reazioni crociate con altri vegetali della stessa famiglia botanica, quali coriandolo, sedano, carvi (*Carum carvi*, anche detto "peperoncino ornamentale"), sono alquanto frequenti; più raramente possono verificarsi con specie non strettamente correlate, quali mela e nocciola. La possibilità di una "pollen-fruit syndrome", ossia la reazione crociata anche con pollini, è stata segnalata da alcuni autori negli anni '80: il polline in questione è più spesso quello di *Artemisia* ("mugwort" in inglese, da cui il termine di "celery-mugwort-spice syndrome" o "celery-carrot-mugwort-condiment syn-

drome”)^{2,3}.

Lo spettro allergenico di *Foeniculum vulgare* è poco noto: gli unici 2 studi che ne fanno menzione miravano in effetti primariamente a definire le possibili reattività crociate fra i semi di anice ed altre piante della famiglia delle *Apiaceae*. Ad oggi, infatti, non sono stati segnalati allergeni caratteristici ed esclusivi di *Foeniculum vulgare*; le uniche proteine allergeniche identificate sono una profilina simile a *Bet v 1* di betulla (uno dei più importanti panallergeni vegetali) ed altre, di peso molecolare tra 20 e 60 kD e funzione imprecisata, comuni ai diversi elementi della stessa famiglia botanica^{4,5}.

Il caso da noi osservato, esemplificativo delle problematiche connesse alla sensibilizzazione allergica a finocchio, evidenzia la potenziale pericolosità delle reazioni e le difficoltà diagnostiche legate alla rarità d'incidenza, nonché all'effetto fuorviante della possibile contemporanea sensibilizzazione ad altri alimenti, più rilevanti da un punto di vista pret-

tamente epidemiologico. Viene dunque presentato a titolo illustrativo e di “memento”, al fine di istruire il necessario approfondimento di studi *in vivo* ed *in vitro* volti a determinare, con maggiore precisione, il reale profilo allergenico di *Foeniculum vulgare* e le relative reattività crociate.

Bibliografia

1. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Lemerdy P, et al. Food allergy and IgE sensitization caused by spices: CICBAA data (based on 589 cases of food allergy). *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 135.
2. Wuthrich B, Hofer T. Food allergy: the celery-mugwort-spice syndrome: association with mango allergy? *Dtsch Med Wschr* 1984; 109: 981.
3. Wuthrich B, Dietschi R. The celery-carrot-mugwort-condiment syndrome: skin test and RAST results. *Schweiz Med Wschr* 1985; 115: 258.
4. Jensen-Jarolim E, Leitner A, Hirschwehr R, et al. Characterization of allergens in *Apiaceae* spices: anise, fennel, coriander and cumin. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1299.
5. Garcia-Gonzalez JJ, Bartolome-Zavala B, Fernandez-Melendez S, et al. Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 518.

Dermatite allergica da contatto e parestesia professionali da sigillante acrilico anaerobico in idraulico

Maria Cristina Acciai¹, Achille Sertoli², Emilia Vanni¹, Vincenzo Maria Calabretta¹ e Carlo Carnevali¹

Riassunto. Viene descritto il caso di un idraulico di anni 56, con anamnesi familiare e personale negativa per atopìa, affetto da dermatite allergica da contatto delle mani, associata a disturbi parestesici, provocata da un sigillante anaerobico acrilico utilizzato per garantire la tenuta delle giunzioni di tubi metallici per gas ed acqua. L'esame allergodiagnostico effettuato mediante patch test ha evidenziato sensibilizzazione nei confronti dei componenti del sigillante (idrossipropilmetacrilato e idrossietilmetacrilato), del sigillante come tale (al 2% e al 5% in vaselina) e concomitanti reazioni crociate a diversi composti acrilici. Il caso viene segnalato anche per i postumi parestesici.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto professionale, parestesia, idraulico, sigillante acrilico anaerobico, reazioni crociate, composti acrilici.

Summary. *Plumber's occupational allergic contact dermatitis and paresthesia caused by anaerobic acrylic sealants.* The case of a 56-year-old plumber, with no personal or family history of atopy, suffering from allergic contact dermatitis of the hands and paresthesia of the fingers is reported. The lesions were caused by an anaerobic sealant used to secure the joints of metal water and gas pipes. Patch testing with Italian standard series (SIDAPA 2005), Acrylate adhesives series and Construction workers series showed a sensitivity to the sealant components (hydroxypropyl methacrylate and hydroxyethyl methacrylate) and to the sealant itself (2% and 5% in petrolatum). Cross-reactions to different acrylic compounds were also observed.

Key words: occupational allergic contact dermatitis, paresthesia, plumber, anaerobic acrylic sealants, cross-reaction, acrylic compounds.

Introduzione

I sigillanti acrilici anaerobici attualmente in commercio sono costituiti da monomeri liquidi, chimicamente rappresentati da esteri dell'acido acrilico ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$) e metacrilico ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$) con diversi alcoli (idrossimetilico, idrossipropilico, etc). Questi composti polimerizzano a temperatura ambiente in presenza di iniziatori, acceleranti e catalizzatori, in condizioni di assenza di aria, come avviene dopo che il sigillante è stato applicato sulle due parti da assemblare e successivamente da serrare.

Questi sigillanti sono solitamente stoccati in contenitori di polietilene che, permettendo

il passaggio di ossigeno attraverso la parete, inibiscono la polimerizzazione del contenuto¹. La velocità di polimerizzazione è in funzione del tipo di materiale da accoppiare e della temperatura e varia da pochi minuti ad alcune ore. La conseguente formazione di molecole ad alto peso molecolare, senza gruppi funzionali liberi, ha fatto ritenere che questi composti fossero soltanto irritanti e non allergizzanti².

In realtà le prime segnalazioni di dermatite allergica da contatto (DAC), dovute evidentemente a tracce di oligomeri o monomeri, risalgono agli anni '60-'70³⁻⁵. A queste se ne sono aggiunte altre negli anni '80, tra cui quella di Patussi *et al*⁶. Più recentemente si sono occupati della DAC da collanti/sigillanti anaerobi-

¹INAIL, Direzione regionale Toscana, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Firenze;

²Dipartimento di Scienze dermatologiche, Scuola di specializzazione in Dermatologia e venerologia, Università di Firenze.

Dr. Maria Cristina Acciai, INAIL Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Via degli Orti Oricellari 11, 50123 Firenze (e-mail: m.acciai@inail.it).
Accettato per la pubblicazione il 24 aprile 2006.

ci Kanerva *et al*⁷, così come Sood e Taylor⁸ che, in 56 casi di dermatite da contatto (DC) da composti acrilici, ne hanno descritti 7 casi.

In seguito a questi contributi, sono stati precisati i rischi (fissaggio di viti ed assemblaggio di parti metalliche particolarmente nell'industria metalmeccanica, elettronica, automobilistica e nei settori elettrico ed idraulico; uso di supporti cartacei o in tela, come nastri e fogli isolanti, di autoadesivi rivestiti di collanti anaerobici, etc), le sostanze responsabili (esteri di acrilati e di metacrilati, glicole- e poliuretano-dimetacrilati, etc) e le caratteristiche cliniche (impegno delle falangi distali, e soprattutto della superficie palmare, del 1°, 2° e 3° dito; frequente associazione con onicolisi, decorso cronico con prevalenza di lesioni di tipo desquamativo, cheratosico e ragadizzato, sintomatologia parestesica).

Caso clinico

Sergio D.G., di anni 56, con anamnesi familiare e personale negative per atopia cutanea e mucosa, psoriasi e per DC da accessori metallici dell'abbigliamento, da circa 30 anni lavorava come artigiano idraulico e, da alcuni anni, anche come addetto al montaggio di impianti elettrici.

Al momento della nostra osservazione, nel novembre 2005, presentava lesioni eritematose, con desquamazione pitiriasica e lamellare, cheratosi dei solchi e fissurazioni alla superficie dorsale e laterale delle prime 3 dita delle mani e con un quadro tipo pulpite cronica ai polpastrelli del 2° e 3° dito della mano destra e del 2° dito della mano sinistra (figura 1). Riferiva prurito e parestesie, prevalentemente diurne, alle dita lunghe delle mani. La dermatite era iniziata circa 1 anno e mezzo prima con lesioni di tipo vescicoloso, alla superficie laterale delle dita ed alla superficie palmare delle mani.

Durante la sua attività l'artigiano entrava in contatto con manufatti di metallo (ferro, ottone, rame, etc), di plastica (forassiti, scatole di contenimento), di gomma (cavi, tubature, guarnizioni) e con cemento. Ad un approfondimento dell'anamnesi lavorativa riferiva anche l'utilizzo, peraltro saltuario, di un sigillante per tubi metallici (Ideal Block®), sostitutivo della tradizionale canapa. Dall'esame della scheda

di sicurezza completa (a 16 punti) del prodotto, è risultato che si trattava di un sigillante anaerobico metacrilico, composto da idrossipropilmetacrilato e idroessietilmetacrilato, indicato per giunzioni filettate e parti piane metalliche garantendone la resistenza nei confronti di vibrazioni, acqua, gas, G.P.L., carburanti, olii e liquidi per frigoriferi, con la proprietà di rimanere plastico, in modo da rendere facile lo smontaggio. La modalità d'uso prevedeva di pulire e sgrassare le parti metalliche da assemblare, di applicare il prodotto sul maschio e in minore misura sulla femmina e quindi di serrare. La velocità di polimerizzazione variava da pochi minuti ad 1 ora, per ottenere una resistenza ottimale dopo 3 ore a 20°C e dopo 24 ore a 10°C.

Al paziente veniva effettuato esame aller-



Figura 1 - Desquamazione pitiriasica e lamellare, cheratosi dei solchi e fissurazioni ai polpastrelli e alla superficie flessoria delle dita.

godiagnostico mediante patch test, secondo le linee guida SIDEV/GIRDCA⁹, con controllo anche a 7 giorni, utilizzando gli apteni della serie standard SIDAPA 2005, delle serie addizionali collanti acrilici ed edili, e il sigillante Ideal Block® veicolato al 2% ed al 5% in vaselina. I risultati sono riassunti nella tabella I. I patch test con il sigillante Ideal Block® al 2% e al 5% in vaselina sono risultati negativi su 10 soggetti di controllo affetti da DC delle mani e non esposti al medesimo rischio lavorativo. Hanno invece dato esito positivo in un soggetto con sensibilità a composti acrilici (esandiol diacrilato-1,6 0,1% ed etilenglicole dimetacrilato 2%). Anche il test di arresto-ripresa è risultato positivo.

Sulla base dei risultati ottenuti è stata for-

Tabella I - Risultati dei patch test.

Apteni e concentrazioni (*)	Reazioni positive	Formule brute e numeri di CAS delle sostanze
Formaldeide 1%	++	CH ₂ O, CAS 50-00-0 ¹
Nichel solfato 5 %	++	NiSO ₄ 6H ₂ O, CAS 10101-97-0 ¹
Idrossipropilmetacrilato 2%	++	C ₇ H ₁₂ O ₃ , CAS 923-26-2 ^{1,2}
Idrossietilmetacrilato 5%	++	C ₆ H ₁₀ O ₃ , CAS 868-77-9 ^{1,2}
Etilenglicole dimetacrilato 2%	++	C ₁₀ H ₁₄ O ₄ , CAS 97-90-5 ¹
Etilsilacrilato 0,5%	+	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ , CAS 103-11-7 ¹
Idrossietilacrilato 0,1%	++	C ₅ H ₈ O ₃ , CAS 818-61-3 ³
Idrossipropilacrilato 0,1%	++	C ₆ H ₁₀ O ₃ , CAS 999-61-1 ³
Metile metacrilato 5%	+	C ₅ H ₈ O ₂ , CAS 80-62-6 ¹
Sigillante Ideal Block® 2% ⁴	++	
Sigillante Ideal Block® 5% ⁴	++	

(*) tutti in vaselina, salvo formaldeide in acqua

¹ F.I.R.M.A., Apteni Diagent, Firenze;

² Componenti del collante acrilico anaerobico impiegato dall'artigiano;

³ Euromedical, Chemotechnique Diagnostics, Malmö, Sweden;

⁴ Preparato come aptene in vaselina da F.I.R.M.A.

mulata la diagnosi di DAC professionale, tabellata alla voce 42/3 della NTMPIA (Nuova Tabella delle Malattie Professionali dell'Industria e dell'Agricoltura DPR 336/94). Il lavoratore ha pertanto potuto fruire delle prestazioni assicurative INAIL consistenti nell'erogazione di un'indennità giornaliera per il periodo di inabilità temporanea assoluta al lavoro e nel riconoscimento di un danno biologico permanente (D. Lgs 38/2000)¹⁰ valutato nella misura del 6% con conseguente indennizzo in capitale.

Discussione

Del caso descritto ci pare opportuno portare l'attenzione, innanzitutto, sui postumi parestesici. E' noto che talvolta una DAC soprattutto da acrilati ed una DC da vari materiali, ma anche il contatto prolungato o la pressione senza apparenti danni cutanei possono causare disturbi parestesici alle dita delle mani che permangono per qualche mese (tabella II)¹¹. Deve essere sottolineato che questi postumi, dovuti a neuriti periferiche, non sono in genere permanenti e scompaiono con la guarigione della

dermatite che li precede o comunque con la sospensione dei contatti o dei gesti professionali che ne sono la causa; pertanto, non possono essere presi in considerazione nella valutazione del danno biologico.

La valutazione della rilevanza clinica delle reazioni osservate con l'esame allergodiagnostico suggerisce ulteriori considerazioni. La sensibilizzazione a formaldeide è probabilmente da attribuire all'uso dei liquidi per stasare ed igienizzare; quella a nichel solfato al contatto con manufatti (ad esempio rubinetti, tubi di doccia) e/o utensili nichel cromati (come chiavi a pappagallo, cacciaviti, etc). Ad una sensibilizzazione concomitante crociata devono essere attribuite le reazioni ad acrilati, metacrilati e dimetacrilati, poiché dall'anamnesi lavorativa non è risultato che l'artigiano avesse fatto uso, oltre a Ideal Block®, di altri collanti o di vernici in cui fossero presenti resine acriliche.

Bibliografia

1. Malten KE. Old and new mainly occupational dermatologic problems in the production and processing of plastic. In: Maibach HI, Gellin GA (eds). Occupational and industrial dermatology. Chicago: Year-Book Medical Publishers, 1982; 225.
2. Malten KE. Dermatological problems with synthetic resins and plastics in glues. *Berufs Dermatosen* 1984; 32: 81.
3. Allardice JT. Dermatitis due to an acrylic sealer. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1967; 53: 86.
4. Magnusson B, Mobacken H. Contact allergy to a self-hardening acrylic sealer for assembling metal parts. *Berufs Dermatosen* 1972; 20: 199.
5. Jansen K. Zur Häufigkeit und Prophylaxe allergischer Kontaktexzeme durch Acrylat klebstoffe. *Berufs Dermatosen* 1975; 23: 183.

Tabella II - Cause professionali di parestesie da contatto*.

Monomeri acrilici con DAC
Pantaloni con fibre sintetiche (indumenti da lavoro)
Solventi con DC: trementina, acetone, benzene; con DAC: acrilonitrile
Insetticidi piretroidi senza DC
Pressione in rapporto a gesti professionali

*Modificata, da: Rietschel R, Fowler JF Jr¹¹

6. Patussi V, Kokelj F, Marcolina D. Dermatite da contatto alla Loctite, Serie 200. *G Ital Dermatol Venereol* 1988; 121: 117.
7. Kanerva L, Estlander T, Iolanky R. Optician's occupational allergic contact dermatitis, paresthesia and paronychia caused by anaerobic acrylic sealants. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 117.
8. Sood A, Taylor JS. Acrylic reactions: a review of 56 cases. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 346.
9. Angelini G e Commissione SIDEV/GIRDCA. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. Edizione 1998. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
10. Gazzetta Ufficiale No. 50 del 1° marzo 2000. Decreto legislativo 23 febbraio 2000, n. 38. Art 13 (Danno biologico).
11. Rietschel R, Fowler JF Jr. Paresthesia due to contactants. In: Fischer's contact dermatitis. IV ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 544.

Dermatite allergica da contatto professionale da fibre di carbonio trattate con resine epossidiche

Maria Cristina Acciai¹, Achille Sertoli², Massimo Gola³, Emilia Vanni¹, Vincenzo Maria Calabretta¹ e Carlo Carnevali¹

Riassunto. Viene descritta una dermatite allergica da contatto professionale in un addetto alla fabbricazione di alberi per barche a vela con fibre di carbonio. Patch test effettuati con la serie standard SIDAPA 2005 e con una serie addizionale, allestita anche in base all'esame del documento di valutazione del rischio chimico e delle schede di sicurezza dei prodotti utilizzati nel ciclo lavorativo, hanno evidenziato la sensibilizzazione nei confronti della resina epossidica DGEBA (DiGlicidil Etere del Bisfenolo A), della resina epossidica cicloalifatica non-DGEBA, dell'epossiacrilato *bis*-GMA, dei diluenti reattivi allil-, fenil- e cresilglicidilico e della fenilendiamina *-para* e *-meta*. Vengono discusse la rilevanza clinica attuale professionale primaria della resina DGEBA, del *bis*-GMA, dei diluenti reattivi e la rilevanza clinica attuale professionale aggravante della resina non-DGEBA cross-reagente e delle diammine inquinanti.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto professionale, fibre di carbonio, cantieristica navale, resine epossidiche.

Summary. Occupational allergic contact dermatitis from carbon fibres impregnated with epoxy resin/curing agent matrix. A case of occupational allergic contact dermatitis in a worker who makes masts with carbon fibres for sailing boats is reported. Patch testing was carried out using the Italian Standard Series (SIDAPA 2005) and an additional series specifically prepared and based on the chemical risk evaluation document and the safety papers of the products used in the manufacturing process. Sensitivity to DGEBA epoxy resin (Diglycidyl ether of bisphenol A), to non-DGEBA cycloaliphatic epoxy resin, to *bis*-GMA (Methacryloxyethoxy Phenylpropano-*bis*), to phenyl-allyl-cresyl glycidyl ethers and to *p*- and *m*-phenylenediamine was demonstrated. The present main occupational clinical relevance of DGEBA resin, of *bis*-GMA and of reactive thinners and the present aggravating occupational clinical relevance of cross-reacting non-DGEBA resins and of polluting diamines are discussed.

Key words: occupational allergic contact dermatitis, carbon fibres, naval industry, epoxy resin.

Introduzione

Nella cantieristica navale, specialmente in quella delle barche da diporto di varie dimensioni fino agli yacht, le fibre di carbonio apprettate con resine epossidiche hanno larga diffusione. Il tessuto in lastre di fibre di carbonio, ottenute con un processo di pirolisi dal precursore poliacrilonitrile, dopo essere stato impregnato con oligomeri epossidici e catalizzatori viene posizionato su appositi stampi (laminati) per ottenere manufatti della forma

voluta molto resistenti, elastici e flessibili, impiegati soprattutto per la fabbricazione di alberi o segmenti, parti dello scafo, barre.

Caso clinico

Sandro M., di anni 45, dal 1974 ha svolto l'attività di pellettiere, in un primo tempo come dipendente addetto al reparto tagliatura e successivamente come titolare artigiano responsabile dell'intero ciclo produttivo di borse ed altri manufatti venendo in contatto con pellami,

¹INAIL, Direzione regionale Toscana, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Firenze;

²Dipartimento di Scienze dermatologiche, Scuola di specializzazione in Dermatologia e venerologia, Università di Firenze;

³Dipartimento di Scienze dermatologiche, U.O. di Dermatologia allergologica, professionale e ambientale, Università di Firenze.

Dr. Maria Cristina Acciai, INAIL, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Via degli Orti Oricellari 11, 50123 Firenze (e-mail: m.acciai@inail.it).
Accettato per la pubblicazione il 12 giugno 2006.

mastici, etc. Durante questa attività non ha mai sofferto di dermatite ed in particolare di eczema alle mani.

Dal novembre 2003 ha cambiato lavoro ed è stato assunto alle dipendenze di una ditta che produce alberi in fibre di carbonio per barche a vela. La mansione specifica del lavoratore era quella di addetto al laminatoio. Tale mansione consisteva, come desunto dalla consultazione del documento di valutazione dei rischi e dall'anamnesi lavorativa, nel prelevare le lastre (o fogli) di tessuto di carbonio pre-trattate con impregnante epossidico (SP SE 84 PREPREG SYSTEM®) per sistemarle successivamente negli appositi stampi di alluminio. Il prodotto utilizzato per impregnare il tessuto di carbonio è risultato essere a base di mono-oligomero epossidico (epicloridrina e bisfenolo A), DGEBA (DiGlicidilEtere del Bisfenolo A) e bis-GMA (idrossimetacrilossipropossifenilpropano, *bis*) in diluenti reattivi e con l'aggiunta di catalizzatori amminici (nel nostro caso SP 115 HARDENER®: miscela di 3-aminometil-3,5,5-trimetilcicloesilammina e trimetilesan-1,6-diammina)^{1,2}. A detta del paziente tale operazione veniva effettuata a mani completamente nude, senza utilizzo di alcun tipo di dispositivo di protezione individuale. Nel febbraio 2004 Sandro M. ha cominciato a soffrire di una dermatite eritemato-edemato-essudativa, pruriginosa, delle mani che successivamente si è diffusa agli avambracci ed al volto verosimilmente per autotrasporto e/o per diffusione aerotrasmissa delle sostanze responsabili. Nel giugno 2004 ha eseguito un primo accertamento allergodiagnostico risultato positivo per la resina epossidica: da ciò è scaturito un primo provvedimento preventivo consistente nell'utilizzo, per lo svolgimento della sua mansione, di creme barriera e

guanti forniti dalla ditta. Un successivo esame allergodiagnostico, eseguito nel giugno 2005, ha dimostrato una sensibilizzazione, oltre che a resina epossidica, anche a epicloridrina, a *para*-fenilendiamina e a cobalto cloruro.

Nel giugno 2005, a causa delle molte riacutizzazioni della dermatite eczematosa, è stato costretto ad abbandonare definitivamente il lavoro e nell'ottobre è stato inviato a questo Centro polidiagnostico per la definizione medico-legale. Al momento della visita non presentava lesioni dermatologiche e quindi il test di arresto, oltre che quelli di arresto-ripresa anamnestici, erano considerati positivi. Veniva eseguito un ulteriore esame allergodiagnostico mediante patch test, secondo le linee guida SIDEV/GIRDCA³, con controllo delle reazioni anche a 7 giorni, utilizzando gli apteni della serie standard SIDAPA 2005 e della serie addizionale resine epossidiche in uso presso questo Centro, allestita anche tenendo conto di quanto desunto dalla consultazione delle schede di sicurezza dei prodotti utilizzati nel ciclo lavorativo. I risultati sono riportati nella tabella I.

Sulla base dei risultati ottenuti è stata formulata diagnosi di dermatite allergica da contatto (DAC) professionale delle mani, tabellata alla voce 42/3 della Nuova Tabella Malattie Professionali dell'Industria e dell'Agricoltura di cui al D.P.R. 336/94 (NTMPIA, 1994). Per questo l'operaio è stato avviato alla Sede INAIL di provenienza per la valutazione del danno biologico.

Discussione

La prima considerazione suggerita dallo studio di questo caso è di tipo epidemiologico.

Tabella I - Risultati dei patch test.

Apteni e concentrazioni (*)	Reazioni positive	Formule brute e numeri di CAS delle sostanze
<i>p</i> -Fenilendiamina base 1%	++	H ₂ NC ₆ H ₄ NH ₂ , CAS 106-50-3 ¹
Resina epossidica 1%	++	C ₄₂ H ₄₀ O ₁₀ , CAS 1675-54-3 ¹
Resina epossidica cicloalifatica 0,5%	++	C ₁₄ H ₂₀ O ₆ , CAS 5493-45-8 ²
Bis-GMA 2%	++	C ₂₉ H ₃₆ O ₈ , CAS 1565-94-2 ³
<i>m</i> -Fenilendiamina 2%	++	H ₂ NC ₆ H ₄ NH ₂ , CAS 108-45-2 ¹
Etere allilglicidilico 0,25%	++	C ₆ H ₁₀ O ₂ , CAS 106-92-3 ¹
Etere fenilglicidilico 0,25%	++	C ₉ H ₁₀ O ₂ , CAS 2210-79-9 ¹
Etere cresilglicidilico 0,25%	++	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ , CAS 122-60-1 ³

* tutti in vaselina

¹ F.I.R.M.A., Apteni Diagent, Firenze;

² Euromedical, Chemotechnique, Milano;

³ Merck SpA, Milano.

Nella letteratura non sono molte le segnalazioni di DAC professionale da fibre di carbonio trattate con resine epossidiche: probabilmente questo materiale è adoperato soltanto per la fabbricazione di particolari manufatti e da alcune ditte altamente specializzate, essendo più diffuso, anche nella cantieristica, l'uso delle fibre di vetro trattate sempre con resine epossidiche⁴. Quindi la segnalazione di questo caso può essere utile per portare l'attenzione su un rischio che potrebbe essere sottovalutato.

L'esame della rilevanza clinica delle reazioni osservate fornisce altre considerazioni. La diagnosi medico-legale è stata formulata in base alla positività dei patch test nei confronti di resina epossidica, di epossiacrilato *bis*-GMA e dei diluenti reattivi, alla presenza di queste sostanze nel materiale con il quale il lavoratore veniva a contatto, alla positività del test di arresto (constatata) e di arresto/ripresa (riferita nell'anamnesi) dei contatti lavorativi. Quindi il caso, da un punto di vista infortunistico, poteva essere definito con l'accertata rilevanza clinica della positività a resina epossidica, epossiacrilato *bis*-GMA e diluenti reattivi (eteri allilglicidilico, fenilglicidilico e cresilglicidilico), considerata quindi conosciuta, attuale, professionale e primaria per la eziologia della DAC oggetto di studio.

Restavano da valutare in merito alla rilevanza le altre reazioni positive osservate e cioè quelle a resina epossidica cicloalifatica, *para*-fenilendiamina e *meta*-fenilendiamina. Nessuna di queste sostanze risultava essere presente nei materiali usati dal paziente. D'altra parte l'assenza nell'anamnesi patologica remota di dermatopatie insieme all'insorgenza dell'eczema alle mani dopo circa 4 mesi dall'inizio del lavoro ritenuto responsabile, non consentivano di conferire alla positività a queste sostanze una rilevanza clinica passata professionale e/

o non professionale. Si trattava quindi di reazioni a rilevanza clinica attuale professionale, che noi abbiamo considerato interferente sulla DAC in oggetto e quindi da tenere presente nella valutazione del danno biologico. Infatti la reazione a resina cicloalifatica che non era presente nel ciclo lavorativo poteva essere considerata espressione di una reazione concomitante crociata con la resina epossidica⁵⁻⁷. Le reazioni a *para*-fenilendiamina e soprattutto a *meta*-fenilendiamina, che fa parte oltretutto degli acceleranti epossidici del gruppo delle poliammine aromatiche, potevano essere considerate rilevanti perché queste sostanze erano probabilmente presenti come impurezze.

Questo caso sottolinea infine l'importanza della informazione e formazione dei lavoratori qui assai trascurata (l'operaio lavorava senza guanti!) e la brevità del tempo di induzione della sensibilizzazione da contatto da parte dei composti epossidici (circa 3-4 mesi).

Bibliografia

1. Kovalska M. Carbon fiber reinforced epoxy prepregs and composites health risk aspect. *Soc Advancement Material Process Eng Q* 13. 1982.
2. Tarvainen K, Kanerva L, Jolanki R, et al. Occupational dermatoses from the manufacture of plastic composite products. *Am J Contact Derm* 1995; 6: 95.
3. Angelini G e Commissione SIDEV/GIRDCA. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. Edizione 1998. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
4. Sertoli A, Fancalanci S, Giorgini S. Fiberglass dermatitis. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al. (eds). *Handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer, 2000, 122.
5. Jolanki R, Sysilampi ML, Kanerva L, et al. Contact allergy to cycloaliphatic epoxy resins. In: Frosch PJ, Dooms-Goossens A, Lachapelle J-M, et al (eds). *Current topics in contact dermatitis*. Berlin: Springer, 1989, 360.
6. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, et al. Occupational dermatoses from epoxy resins compound. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 173.
7. Sertoli A, D'Agliano S, Parrini L, ed al. Dermatite allergica da contatto professionale da resina epossidica non DGEBA cicloalifatica. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59: 121.

Dermatite flagellata da bleomicina in trattamento polichemioterapico

Teresa Grieco, Carmen Cantisani, Mariarita Rossi, Yulia Terskova, Daniele Innocenzi e Stefano Calvieri

Riassunto. Bleomicina è un antibiotico antineoplastico isolato dallo *Streptomyces verticillus* che inibisce l'incorporazione della timidina nel DNA causandone frammentazione. Dopo somministrazione viene inattivata in molti tessuti da una idrolisi specifica, enzima assente nei polmoni e nella cute, sedi più frequenti di reazioni tossiche, particolarmente comuni per dosaggi elevati. Viene descritto un caso di dermatite flagellata in un paziente di 32 anni affetto da tumore a cellule germinali misto del testicolo, per il quale era stato sottoposto a polichemioterapia con cisplatino, etoposide e bleomicina.

Parole chiave: bleomicina, chemioterapici, dermatite flagellata, reazioni avverse a farmaci.

Summary. *Bleomycin-induced flagellate hyperpigmentation in polychemotherapy.* Bleomycin is an antibiotic with antineoplastic properties. First isolated from *Streptomyces verticillus*, bleomycin inhibits the incorporation of thymidine into DNA and causes splitting. Following administration, bleomycin is neutralised by hydrolase in the tissue, but this enzyme is not present in the skin and lungs and thus high concentrations of the drug are found in these organs which are the most frequent sites of toxic reactions. The case of a 32-year-old Caucasian man who presented with a urticarial flagellate reaction after polychemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin for a mixed germ cell tumor of the testis is reported.

Key words: bleomycin, chemotherapeutic drugs, flagellate dermatitis, hyperpigmentation, adverse drug reactions.

Introduzione

Bleomicina (Bm) è un antibiotico glicopeptidico ad attività anti-neoplastica, prodotto da *Streptomyces verticillus* ed isolato da Umezawa *et al* nel 1965¹. Il suo meccanismo d'azione è dovuto alla formazione di complessi "Bm-FeII attivati", in grado di inibire l'incorporazione della timidina e di determinare frammentazione della specifica sequenza nella singola elica del DNA. Bm, inoltre, sembra determinare degradazione di alcuni substrati di RNA-strend (s-RNA) e di t-RNA, sempre complessandosi in forma attiva con il FeII.

Di questo antibiotico sono stati clonati due geni (*BlmA* e *BlmB*), in grado di codificare per 2 differenti idrolasi Bm-specifiche, enzimi de-

putati alla degradazione della stessa Bm e normalmente assenti nella cute e nei polmoni, sedi più frequenti di eventi tossici².

Dal 1970, Bm viene utilizzata nella terapia di vari tumori³ e, secondo le linee guida dell'International Germ Cell Cancer Collaborative Group⁴ (IGCCCG), è attualmente impiegata nella terapia dei MGCTs⁵ (Metastatic Germinal Cell Tumors) in associazione con vincristina e cisplatino (BOP) e con etoposide e cisplatino (BEP)⁶.

Caso clinico

Nel novembre 2005 giungeva alla nostra osservazione un paziente di 32 anni, per la pre-

senza di lesioni eritemato-papulose, pomfoidi, di colorito rosso vivo, di aspetto tipicamente flagellato, in corrispondenza delle superfici laterali del torace, ove era pure una pigmentazione bruna in strie trasversali (figura 1). La patologia cutanea si accompagnava a intenso prurito.



Figura 1 - Lesioni eritemato-pomfoidi e pigmentazione bruna di aspetto caratteristicamente flagellato, distribuite sulla superficie laterale del torace.

Dall'anamnesi emergeva che il paziente era stato sottoposto, nel settembre 2004, ad orchifuniclectomia sinistra per tumore a cellule germinali misto del testicolo. La neoplasia era stata stadiata Tp1 e pertanto con indice prognostico medio-grave.

Nell'agosto 2005, in accordo con le linee guida internazionali IGCCCG⁴, il paziente iniziava il primo ciclo di polichemioterapia BEP, con Bm (30.000 UI e.v.), etoposide (100 mg/m²/die) e cisplatino (20 mg/m²/die in 5^a giornata)⁶. Il 2° ciclo di BEP, tuttavia, veniva sospeso in accordo con i Common Toxicity Criteria, dopo la somministrazione di Bm, per la comparsa della reazione avversa cutanea.

Lesame istologico, effettuato su biopsia di una chiazza eritemato-papulosa delle superficie laterale destra del torace, evidenziava ipercheratosi ortocheratosica, ipermelanosi dello strato basale, edema del derma superficiale e medio, ove erano vasodilatazione ed infiltrati linfocitari perivasali con qualche eosinofilo (figura 2).

Non è stato eseguito patch test con il farmaco, benché riportato in letteratura⁷, per la possibile comparsa di necrosi cutanea secondaria a fenomeni tossici.

Al momento della nostra osservazione i marker tumorali mostravano un aumento di α -fetoproteina (8.400 ng/ml; v.n. <5) e di β -hCG (1.400 mU/ml; v.n. <5). Gli esami ematochimici di routine erano nella norma.

Le indagini strumentali evidenziavano una ripresa della malattia neoplastica per la presenza di una formazione solida in corrispondenza del didimo sinistro e di una formazione solida disomogenea in sede paraortica di sinistra.

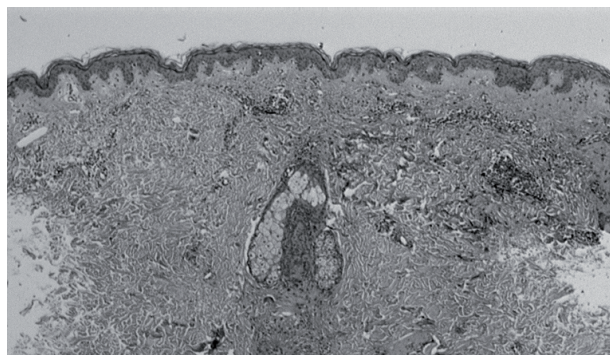


Figura 2 - Spongiosi, melanofagia, edema del derma, presenza di eosinofili, infiltrato linfocitario perivasale (ematossilina-eosina, 200x).

Discussione

Sin dal 1970 Bm viene utilizzata nei protocolli terapeutici dei MGCTs⁵ e in particolare nei casi ad indice prognostico medio-grave. In base alle linee guida dell' IGCCCG⁴, il protocollo con cicli alternati di BOP e BEP⁶, nei quali Bm viene impiegata al dosaggio di 30.000 UI in infusione e.v. per 12 ore continuative, è in grado di determinare un miglioramento dell'overall survival e una remissione della malattia neoplastica nell'80% dei casi.

Tra gli eventi avversi, quelli tossici a carico della cute sono noti da tempo; in particolare, la dermatite flagellata, descritta già nel 1973⁸, è clinicamente molto caratteristica e di facile approccio diagnostico. La sua incidenza varia dall'8% al 20% dei pazienti trattati. Generalmente compare dopo dosi complessive di 90.000-290.000 UI del farmaco; sicuramente tossici i regimi compresi tra 300.000 e 400.000 UI. Non mancano tuttavia segnalazioni di dermatite flagellata dopo somministrazione sottocutanea di

14.000 UI nel trattamento di una verruca plantare⁹, o di 30.000 UI per somministrazione endopleurica. Anche nel nostro caso l'evento cutaneo avverso si è manifestato dopo la seconda somministrazione di 30.000 UI e.v., pertanto a dosi di molto inferiori al valore soglia.

Fattori di rischio individuali sono l'età del soggetto superiore a 40 anni, la riduzione del filtrato glomerulare e lo stadio avanzato (T4) della patologia neoplastica.

Il 50% del farmaco viene escreto invariato per via renale ed il rimanente è inattivato da idrolasi Bm-specifiche, enzimi assenti nei polmoni e nella cute, sedi più frequenti di reazioni tossiche. Efficacia, resistenza, tossicità polmonare e cutanea sono fenomeni dipendenti dall'attività di questi enzimi, che idrolizzano l'amido legato nella α -aminoalanina della Bm e dalla loro presenza nei vari pool cellulari.

La patogenesi della dermatite flagellata è a tutt'oggi sconosciuta, anche se nei vari lavori vengono riportate alcune ipotesi: oncotassi infiammatoria, vasculite linfocitaria¹⁰. Sarebbe plausibile che la vasodilatazione ed il trattamento causino un eccessivo accumulo locale di Bm con danno citochino-mediato dei cheratinociti e riconducibile ad un patomeccanismo tossico secondario alla suscettibilità individuale dell'idrolasi Bm-specifica indotta. Vengono comunque riportate possibili reazio-

ni allergiche e reazioni a tipo eritema fisso da farmaco.

Recentemente, tuttavia, sono stati segnalati 19 casi, raccolti negli USA tra il 2003 e l'inizio del 2004, di tossicità da Bm lotto-correlata.

Bibliografia

1. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, et al. New antibiotics, bleomycin A and B. *J Antibiot* 1966; 19: 200.
2. Sugiyama M, Thompson CJ, Kumagai T, et al. Characterisation by molecular cloning of two genes from *Streptomyces verticillus* encoding to bleomycin. *Gene* 1994; 151: 11.
3. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin, a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973; 31: 903.
4. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594.
5. Bosl GJ. Germ Cell tumours: there is still plenty to learn. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1244.
6. Horwich A, Mason M, Fossa S, et al. Accelerated induction chemotherapy (C-BOP-BEP) for poor and intermediate prognosis germ cell tumours (GCT). *ASCO Proc* 1997; 16: 319A.
7. Nayak N, Friedmann PS, Healy E. Bleomycin induced flagellate dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 105.
8. Cohen IS, Mosher MB, O'Keefe EJ. Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. *Arch Dermatol* 1973; 107: 553.
9. Alexander A, Keel DM, Graham BS. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch Dermatol* 2005; 139: 337.
10. Cortina P, Garrido JA, Thoma JF. Flagellate erythema from bleomycin with histopathological findings suggestive of inflammatory oncotaxis. *Dermatology* 1990; 180: 106.

Proposte terapeutiche

Ossido di zinco: nuovo preparato specifico per cute intollerante

Giuseppe Lembo, Katharina Hansel*, Luigi Scarpato, Serena Lembo,
Luca Stingeni* e Fabio Ayala

Riassunto. Ripristinare l'integrità della barriera cutanea è l'obiettivo fondamentale del trattamento dell'eczema. Pertanto è stata valutata l'efficacia di un'emulsione acqua in olio contenente ossido di zinco alla concentrazione dell'8%. Sono stati reclutati 27 soggetti, 21 donne e 6 uomini, di età compresa tra 9 e 75 anni, affetti da dermatiti eczematose di vario tipo, dei quali 2 con anamnesi di intolleranza ai metalli. Sono stati considerati parametri clinici obiettivi (eritema, xerosi, desquamazione), soggettivi (prurito, bruciore) e, come parametro strumentale quantitativo, l'idratazione cutanea, valutata mediante determinazione della conducibilità. La tollerabilità del prodotto è stata indagata eseguendo patch test con lo stesso in 33 soggetti. Dopo 2 settimane è stato registrato un miglioramento di eritema, xerosi e desquamazione nel 64% dei soggetti, di prurito e bruciore nel 76% e dell'idratazione nel 20%. Il patch test è risultato negativo nei 33 pazienti. In conclusione l'elevata efficacia e l'ottima tollerabilità dovrebbero garantire sicurezza d'impiego, particolarmente nei soggetti con cute sensibile.

Parole chiave: ossido di zinco, barriera cutanea, cute intollerante, terapia.

Summary. *Zinc oxide: a new formulation specifically for sensitive skin.* It is well known that irritant contact dermatitis (ICD) may precede or promote allergic contact dermatitis (ACD) as damage to the cutaneous barrier allows the penetration of irritant and allergic substances through the outer layers of skin. Therefore, the most important step in the treatment of eczematous diseases, is to restore the physiological skin barrier function and zinc oxide paste has always been one of the best treatments. The present study was undertaken to assess the efficacy and tolerability of a new water in oil formulation which contains 8% zinc oxide and a very low percentage of additives and nickel, and which has soothing and protective properties. 27 patients (21 females and 6 males), aged between 9 and 75 years (average 37) with different types of dermatitis were included in the study. All patients gave their informed consent and they were asked to apply the topical preparation twice a day for a two-week trial period. At the start (T0) and at the end of the treatment (T1), patients were assessed clinically on a 0-3 arbitrary unit (AU) score scale for objective features (erythema, dryness and desquamation) and on a 0-10 (AU) score scale for subjective features (itching and burning). Moreover, an instrumental estimate of cutaneous hydration (conductivity) was made using the Corneometer CM 800 (Courage & Khazaka). In order to test the tolerability, the product was patch tested as is on the backs of 33 healthy volunteers. All the patients completed the study and the formulation was always tolerated when applied to both affected and normal skin. Our results demonstrated a 64% improvement for erythema, dryness and desquamation (T0: 3.33 AU; T1: 1.19 AU), 76% for itching and burning (T0: 8.07 AU; T1: 1.96 AU) and 20% for skin hydration (T0: 81.9±21.6 AU; T1: 100±19.9 AU). No positive patch test reactions or side effects were observed. The preparation has a very low percentage of preservatives and nickel and is fragrance free. It was tolerated by all and has been found to be effective in decreasing the subjective and objective symptoms of multiple dermatitis related to sensitive skin.

Key words: zinc oxide, cutaneous barrier, sensitive skin, treatment.

Introduzione

Gli eczemi sono tra le dermatiti più frequentemente osservate dal dermatologo ed in spe-

cial modo dal dermatologo allergologo. Tra queste, quelle più comuni sono la dermatite da contatto irritante (DCI), la dermatite allergica da contatto (DAC), la dermatite atopica, e l'ecze-

Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Università di Napoli Federico II.
*Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità Pubblica, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Università di Perugia.
Prof. Giuseppe Lembo, Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia, Università di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: serenalembo@yahoo.it).
Presentato come Poster al 4° Congresso nazionale SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale), Vietri sul Mare (Salerno), 29 - 30 ottobre 2004.
Accettato per la pubblicazione il 5 giugno 2006.

ma-prurigo. E' noto che una DCI può precedere e favorire l'insorgenza di una DAC, essendo spesso caratterizzata da alterazioni della barriera cutanea, che consentono la penetrazione di sostanze potenzialmente sensibilizzanti¹. Pertanto, favorire l'efficienza della funzione barriera della cute è uno dei principali obiettivi della prevenzione e delle terapie di queste forme eczematose².

La funzione barriera della pelle è sostenuta da due componenti: i corneociti ed i lipidi intercellulari disposti a sandwich, che costituiscono lo strato corneo. Questo è formato da circa 15 assise di corneociti, che rappresentano l'85% della massa; il restante 15% è costituito dai lipidi intercellulari, quali colesterolo, acidi grassi a catena lunga e ceramidi³. Questi ultimi derivano dall'esocitosi dei granuli durante la differenziazione terminale dei cheratinociti dello strato granuloso in corneociti, favorita dalla fillagrina⁴. Tali lipidi, ancorandosi alla membrana cellulare, favoriscono la coesione tra i corneociti e, insieme a questi ultimi, danno luogo ad una struttura flessibile e resistente, capace di regolare la perdita dei liquidi corporei e l'afflusso d'acqua dall'esterno².

Il corneocita consta di cheratina in fasci, responsabili della stabilità, resistenza ed elasticità necessarie al ruolo di protezione nei confronti degli agenti esterni. Accanto alla cheratina ci sono piccoli fasci di filaggrina, da cui derivano componenti a basso peso molecolare che trattengono l'acqua. Le alterazioni geneticamente condizionate a carico della sintesi e del catabolismo dei ceramidi e fillagrina, sono responsabili dell'alterata funzione barriera e della conseguente ipersensibilità aspecifica detta anche cute intollerante, che si riscontra nella dermatite atopica, dermatite da contatto, etc^{3,4}. Lo strato corneo si rinnova continuamente e, quando la funzione barriera è danneggiata, si ripara immediatamente^{4,5}.

Da decenni, per ripristinare l'integrità di barriera, sono utilizzate, tra l'altro, preparazioni a base di ossido di zinco^{6,7}. Scopo dello studio è stato quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia di una nuova emulsione acqua in olio con ossido di zinco all'8%, contenente la minore quantità possibile di additivi e pressochè priva di nichel (NoAll Derma pasta all'ossido di zinco®).

Materiali e metodi

Per lo studio sono stati reclutati 27 soggetti (21 F e 6 M), di razza caucasica, di età compresa tra 9 e 75 anni (età media: 37 anni), che si erano rivolti ai nostri ambulatori perché affetti da dermatiti varie (figura 1). Tre di essi presentavano, rispettivamente, dermatite atopica, dermatite seborroica e DAC, 2, rispettivamente, dermatite da contatto disidrosiforme, psoriasi, intertrigine; i restanti 12 mostravano altre dermopatie (eczema-prurigo, lichen simplex, dermatite xerotica). I 3 pazienti con DAC risultavano positivi a: nichel solfato; nichel solfato e timerosal; potassio bicromato e cobalto cloruro, tutti allergeni presenti nella serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale).

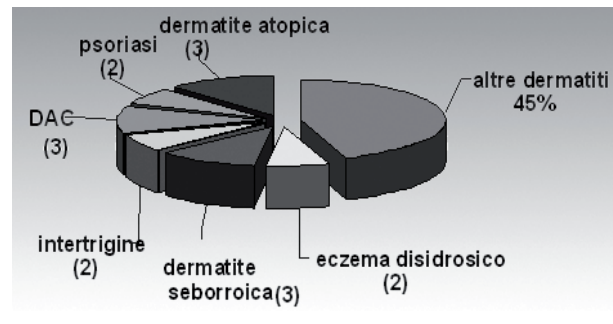


Figura 1 - Distribuzione dei pazienti in rapporto alla patologia cutanea presentata.

A tutti i pazienti arruolati, previo consenso informato, era chiesto di applicare la preparazione 2 volte al dì per 2 settimane.

All'inizio dello studio (T_0) e dopo 2 settimane di trattamento (T_1), si eseguivano: a) la valutazione clinica dei segni obiettivi eritema, xerosi e desquamazione, e dei sintomi soggettivi prurito e bruciore, secondo una scala di unità arbitrarie (UA) compresa rispettivamente tra 0 e 3 e tra 0 e 10; b) la valutazione strumentale dell'idratazione cutanea mediante determinazione della conducibilità⁸, eseguita con Corneometer CM 800 (Courage & Khazaka, Schwarzhaupt, Köln-Germania) in 13 soggetti; c) la tollerabilità.

Al termine del trattamento era registrata anche l'eventuale insorgenza di effetti collaterali locali, soggettivi e/o obiettivi.

La tollerabilità del preparato, è stata valutata anche in 33 soggetti di controllo, affetti da

dermatite da contatto mediante patch test⁹ con il prodotto come tale¹⁰ e mediante lettura immediata (30 min) e ritardata (48 e 72 h).

Risultati

Tutti i soggetti hanno concluso lo studio rispettando il protocollo. La figura 2 mostra come l'entità dei sintomi clinici obiettivi (eritema, xerosi e desquamazione), dopo 2 settimane di trattamento (T₁), si riduceva da un valore iniziale medio di 3,33 UA (T₀) a 1,19, mostrando quindi un miglioramento del 64%.

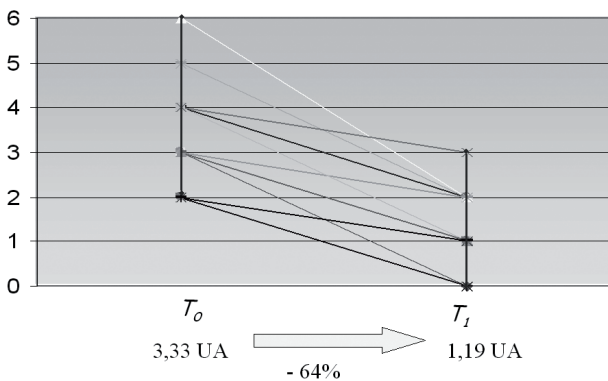


Figura 2 - Valutazione clinica di eritema, xerosi e desquamazione in 27 soggetti prima (T₀) e dopo 2 settimane (T₁) di trattamento con preparazione topica a base di ossido di zinco.

Nella figura 3 sono riportate le variazioni dei sintomi soggettivi (prurito, bruciore), per i quali è stato registrato un miglioramento del 76%, essendo il valore arbitrario medio passato da 8,07 (T₀) a 1,96 (T₁). Per quanto riguarda

l'idratazione cutanea si è osservato un miglioramento del 20% circa (figura 4); infatti il valore medio, che al T₀ era di 81,9±21,6, risultava essere 100±19,9 dopo 2 settimane (T₁).

Relativamente alla tollerabilità, non sono stati registrati effetti collaterali locali soggettivi od obiettivi riferibili all'uso del prodotto. Inoltre in nessuno dei 33 soggetti di controllo, ai quali è stato praticato il patch test con il prodotto come tale, è stata osservata reazione.

Discussione

La preparazione presa in esame nel presente studio è un'emulsione acqua in olio contenente ossido di zinco all'8%. Tale composizione consente una buona penetrazione delle sostanze incorporate assicurando una discreta aderenza della preparazione alla superficie cutanea, senza ostacolarne la perspirazione; e al pari permette, grazie alla presenza della polvere, l'assorbimento di eventuali trasudati.

La polvere utilizzata è l'ossido di zinco: polvere minerale bianca amorfa, finissima, inodore ed insipida, solubile negli acidi diluiti e negli alcali. Come è noto, esso ha proprietà assorbenti (per il legame dello zinco con proteine o lipidi cutanei), rinfrescante, leggermente astringente e batteriostatica.

Relativamente a quest'ultima vogliamo ricordare che un prodotto cosmetico, dal momento in cui è aperto fino al termine del suo utilizzo, è soggetto a contaminazioni microbiche ad opera di batteri presenti nell'ambiente, sulla cute e nei liquidi biologici del consumatore.

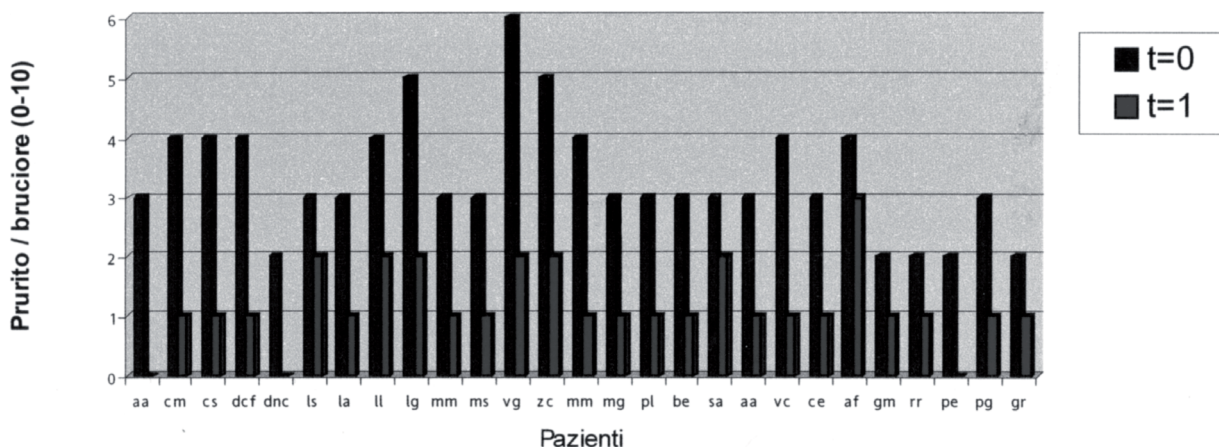


Figura 3 - Valutazione clinica dei sintomi soggettivi (prurito, bruciore) ai tempi T₀ e T₁.

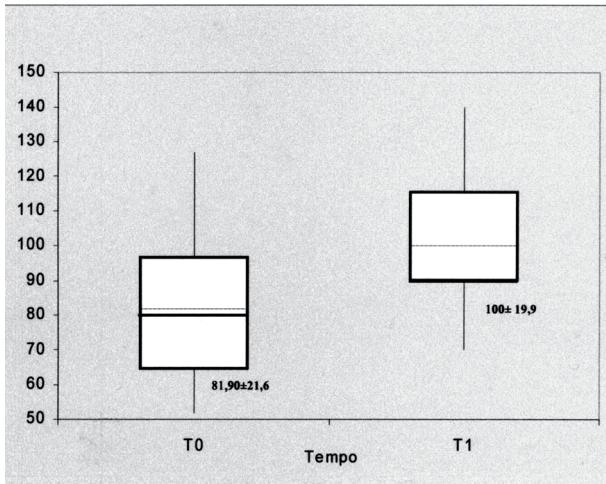


Figura 4 - Valutazione dell'idratazione cutanea valutata mediante corneometro ai tempi T_0 e T_1 in 13 dei 27 soggetti studiati.

I microrganismi più frequentemente isolati da prodotti in base acquosa non conservati in maniera adeguata sono stafilococchi, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*¹¹. Nasce da ciò l'esigenza di preservare i prodotti, mantenendone intatte le proprietà, aggiungendo al momento della formulazione i conservanti¹², allo scopo di prevenirne l'ossidazione, la fermentazione ed il deterioramento ad opera di batteri.

L'utilizzo di queste sostanze da una parte ha risolto quasi completamente il problema della contaminazione, ma dall'altra ha talvolta fatto sorgere nuovi inconvenienti, in quanto nessun conservante è privo di potenziale allergizzante. Infatti gli attuali conservanti chimici con azione antibatterica possono essere responsabili di reazioni indesiderate come DCI, irritazioni oculari e DAC. Un'alternativa all'impiego di conservanti è costituita dall'utilizzo di confezioni monodose o dalla lavorazione in ambienti sterili, che però non copre dal rischio di contaminazione quando il prodotto viene gestito nell'uso quotidiano.

Nella formulazione del prodotto in esame per garantire la conservazione nel tempo ci si è basati su meccanismi di tipo chimico-fisico, anziché su meccanismi tradizionali, realizzando un sistema di autoconservazione. Questo sfrutta le proprietà chimico-fisiche dei componenti e si basa su 3 distinti, ma strettamente interconnessi, meccanismi d'azione: 1) la pressione osmotica, in quanto i prodotti sono ipertonici e di conseguenza i microrganismi cedono acqua, si disidratano e muoiono; 2) il blocco

dell'acqua libera, da correlare alla presenza nella preparazione di colloidali che legano l'acqua libera, necessaria per la sopravvivenza batterica; 3) l'azione dei poliglicoli ed in particolare del glicole pentilenico che agisce trattando molecole d'acqua mediante forze di van der Waals, con formazione di ponti d'idrogeno che, agendo come chelanti sulla membrana batterica, esplicano azione battericida.

Tali meccanismi di autoconservazione risultano efficaci nei confronti della maggior parte dei microrganismi e rendono possibile, minimizzando il rischio di eventuali effetti avversi, l'applicazione del prodotto su cute non integra o dove è più sensibile (zona periorbitale, cavi ascellari, cute dei neonati).

L'allergia a nichel solfato è la più frequente allergia da contatto nei paesi industrializzati, con prevalenza del 7-10% tra le donne e del 2-3% tra gli uomini¹³, per cui attualmente è diffusa la tendenza a ridurre la quantità di nichel nelle preparazioni cosmetiche: ciò ha sicuramente diminuito l'insorgere di fenomeni di sensibilizzazione, ma, sebbene le concentrazioni di nichel rientrino nei valori previsti, durante l'applicazione di topici, per interazione con gli acidi grassi liberi della superficie cutanea, possono formarsi derivati metallici solubili che diffondono rapidamente e si raccolgono in quantità sufficienti ad elicitare una reazione allergica in un individuo precedentemente sensibilizzato¹⁴.

La direttiva europea 94/27/EC del 30 giugno 1994 fissa in 20 parti per milione (ppm) il limite massimo di nichel nei preparati per uso topico, anche se questa soglia è già abbastanza alta, se si pensa che nei soggetti sensibilizzati 1 ppm è già sufficiente a provocare i sintomi.

La preparazione in esame, contenendo concentrazioni di nichel solfato inferiori a 1 ppm, non è in grado di indurre reazioni anche nei soggetti già sensibilizzati al nichel.

Conclusioni

I risultati del presente studio indicano che l'emulsione acqua in olio contenente ossido di zinco all'8% determina miglioramento significativo dei parametri obiettivi e soggettivi valutati. Essa, per di più, è stata sempre ben tollerata sia quando applicata su cute lesa che su cute sana, sia quando testata in occlusione

mediante patch test.

Le metodiche di studio impiegate hanno reso possibile la valutazione di parametri rilevabili clinicamente (eritema, xerosi e desquamazione) o mediante l'impiego di apparecchiature di diagnostica cutanea non invasiva, capaci di fornire dati quantitativamente oggettivi.

In definitiva la peculiare composizione del preparato, caratterizzata da concentrazioni minime di conservanti grazie a sistemi di autopreservazione del prodotto, assenza di profumazioni, alcol e solventi potenzialmente irritanti per cute e mucose, l'elevata efficacia e la totale tollerabilità riscontrata nel nostro studio, dovrebbero garantire sicurezza d'impiego particolarmente nei soggetti con cute sensibile.

Bibliografia

- Berardesca E, Rona C. Barriera cutanea e farmaci. In: Giannetti A (ed). Trattato di dermatologia. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2005; vol.1(17): 1.
- Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 183.
- Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 215.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006 (in stampa).
- Denda M. Skin barrier function as a self-organizing system. *Forma* 2000; 15: 227.
- Soderberg TA, Elmros T, Gref R, et al. Inhibitory effect of zinc oxide on contact allergy due to colophony. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 346.
- Baldwin S, Odio MR, Haines SL, et al. Skin benefits from continuous topical administration of a zinc oxide/petrolatum formulation by a novel disposable diaper. *J Eur Dermatol Venereol* 2001; 15 (suppl 1): 5.
- Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance, and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 249.
- Angelini G, Grandolfo M, Vena GA, et al. Considerazioni sui patch test. *Boll Allergol Profess* 1993; 8: 43.
- Fisher AA, Maibach HI. Improved, but not perfect, patch testing. *Am J Contact Derm* 1990; 1: 73.
- Perry B. Cosmetic microbiology. *Microbiology Today* 2001; 28: 185.
- Kabara JJ, Orth DS. Principles for product preservation. In: Kabara JJ, Orth DS (eds). *Preservative-free and self-preserving cosmetics and drugs*. New York: Marcel Dekker Inc 1984; 1.
- Allenby CF, Basketter DA. The effect of repeated open exposure to low levels of nickels on compromised hand of skin of nickel-allergic subjects. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 135.
- Hostynek JJ, Maibach HI. Nickel compounds in cosmetics. *Cosmetics & Toiletries Magazine* 2002; 117: 24.

Rubriche

Patologia cutanea ambientale (a cura di Domenico Bonamonte)

Stimoli meccanico-traumatici e cute

Domenico Bonamonte, Anna Maria Biscozzi, Mauro Grandolfo e Gianni Angelini

Fra i vari agenti esogeni (fisici, chimici e biotici) potenzialmente dannosi per la cute, quelli fisici svolgono un ruolo causale importante. Gli insulti meccanico-traumatici in grado di arrecare danno cutaneo sono rappresentati da frizione, pressione, suzione e vibrazione. Le conseguenze cliniche di un insulto meccanico dipendono da caratteristiche intrinseche allo stimolo nocivo (intensità e durata) e da fattori correlati alla cute.

Per quel che riguarda le prime, gli stimoli meccanico-traumatici possono agire in maniera acuta, con danno di entità proporzionale all'intensità dell'insulto e alla durata di estrinsecazione dello stesso, oppure cronica; in quest'ultimo caso, le lesioni sono il risultato di risposte di tipo adattativo messe in atto dalla cute nei confronti di stimoli di lieve intensità ma reiterati nel tempo.

Fra i fattori cutanei, è verosimile che l'età ed alcune caratteristiche anatomo-funzionali giochino un ruolo importante nell'estrinsecazione del danno. I soggetti anziani infatti presentano caratteristiche cutanee poco predisposte a resistere agli insulti meccanico-traumatici. La risposta cutanea sembra variare anche in base alla sede sottoposta all'insulto; elementi al riguardo importanti sono la presenza e l'entità del grasso sottocutaneo e la quantità di sudorazione. In presenza di sudorazione moderata, lo strato corneo è normalmente idratato con incremento del coefficiente di frizione; al contrario, una sudorazione eccessiva produce liquido libero sulla superficie cutanea e riduce in maniera marcata il coefficiente di frizione.

Altri fattori in grado di favorire l'azione degli stimoli fisici sono quelli climatico-ambientali: in presenza di bassa temperatura e di umidità ambientale ridotta lo strato corneo è meno compatto ed elastico e quindi poco resistente agli stimoli meccanici.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che uno stimolo meccanico cronico a livello cutaneo porta ad aumento della sintesi di DNA, di collagene e proteoglicani, e ad incremento della produzione di proteine non collageniche e di citoscheletro¹.

Gli stimoli meccanico-traumatici possono operare in ambiente professionale o extraprofessionale. In questo studio verrà trattata la patologia cutanea da insulti traumatici cronici in varie categorie lavorative, oltre che in musicisti e sportivi; lo sport o l'uso di uno strumento musicale, infatti, possono rappresentare infatti una costante attività professionale, oltre che un hobby del tempo libero. Verranno inoltre prese in considerazione le patomimie, autoprovocate inconsciamente o per fini illeciti mediante stimoli meccanico-traumatici. Non sarà fatto cenno invece alla patologia da stimoli fisici acuti (contusioni, ematomi, ferite da taglio, ferite lacero-contuse), in quanto non caratteristica di specifiche attività lavorative o talora non di pertinenza dermatologica.

Ambiente lavorativo

In vari settori occupazionali, soprattutto quelli caratterizzati da lavori manuali, sono comuni le *bolle da frizione*, che si localizzano spesso in sede palmare nelle ore successive all'impiego continuativo di strumenti di lavoro quali, ad esempio, cacciaviti e scalpelli.

Gli insulti meccanici di minore entità cronicamente presenti, come ad esempio la frizione ripetitiva esercitata nella stessa direzione, provocano una reazione da parte della cute che consiste nell'aumento dello spessore degli strati più distali dell'epidermide; da un punto di vista clinico, queste modificazioni istopatologiche sono rappresentate da *lichenizzazioni* e *callosità*. Queste lesioni si localizzano spesso in sedi cutanee che patognomonicamente rimandano a specifiche attività lavorative, tanto da rappresentare delle stigmate professionali (tabella I)¹⁻⁷.

Un altro quadro clinico elicitato da frizione e pressione è rappresentato dal *dermografismo* (semplice, sintomatico, ritardato, follicolare, colinergico, rosso e bianco), che, in caso di manifestazioni severe, ha importanti implicazioni professionali. In ambito lavorativo, la pressione esercitata da scarpe antinfortunistiche, bretelle, cinture e pesi può provocare *orticaria da pressione*. A causa dell'insorgenza ritardata delle lesioni (3-12 ore dallo stimolo meccanico), i pazienti spesso non associano lo sviluppo delle manifestazioni cliniche alla causa scatenante.

Nei lavoratori che maneggiano utensili con meccanismo cinetico vibrante, come martello pneumatico, apparec-

Tabella I - *Callosità professionali legate a frizione e/o pressione.*

Attività lavorativa	Localizzazione	Causa
Calzolai	Superficie flessoria pollice destro	Pressione su cuoio
Conciatori	I e II dito mani	Pressione e frizione
Fabbri	Tra eminenza tenere ed ipotenare mano sinistra	Pressione su attrezzi
Facchini	Spalle	Pesi a spalla
Falegnami, carpentieri	Eminenza tenere e I spazio interdigitale mano destra	Pialla
Filatrici di lino e canapa	Faccia esterna V dito	Sfregamento con lino e canapa
Follatori di feltro per cappelli	Palmo mano destra	Sfregamento con feltro
Guantai	Mani e dita	Pressione su coltello e forbici
Incisori	Superficie palmare V dito	Pressione arnese di incisione
Lavandaie	Superficie volare avambracci	Frizione con bordo recipiente del bucato
Lavoratori del cotone	I-II dito mano destra	Filo nella guida
Lavoratori dell'asbesto	I spazio interdigitale mano destra	Bobina
Manovali edili	Dita, palmi	Penetrazione di fibre
	Palmare diffusa	Zappe, asce, tubi, badili, sbarre, fili metallici, manubri
	Regione deltoidea	Pesi a spalla
Panierai	Bordo ulnare mani	Martellatura delle canne col pugno chiuso
Parrucchieri	I, II, III e IV dito mano destra	Forbici
Pavimentisti	Ginocchia	Pressione su pavimento
Pescatori	Palmare diffusa	Corde e gomene
Religiosi	Ginocchia	Pressione su inginocchiatoi
Sarti	I e III dito mano	Forbici
Tipografi	Polpastrelli	Pressione
Vasai	Mano sinistra	Frizione su tornio

chiatura da taglio e potatura, seghe, martelli perforanti, molatori, rivettatori e foggatori di tubi in rame, è di frequente osservazione la *sindrome da vibrazioni*, che si presenta con fenomeno di Raynaud, talora associato ad alterazioni neuromuscolari ed artritiche, cisti e decalcificazioni a livello delle ossa carpali e della testa del radio e dell'ulna. In alcuni soggetti si può osservare, dopo anni di esposizione, materiale cheratosico subungueale con onicodistrofia^{1,4,6,7}.

Infine, la frizione reiterata, soprattutto in condizioni di clima freddo e secco, può contribuire a cronicizzare ed aggravare una *dermatite da contatto irritante delle mani* in molteplici attività lavorative⁸.

Sportivi

Lo sport è un'attività particolarmente esposta a stimoli meccanici cronici (tabella II)⁹⁻¹¹. Le *bolle da frizione* rappresentano uno dei quadri clinici di più comune osservazione in ambito sportivo; particolarmente frequente in maratoneti, corridori su lunghe distanze, calciatori e rocciatori, l'affezione interessa in prevalenza i piedi, a causa della frizione esercitata da scarpe strette, ma può localizzarsi anche alle pieghe inguinali per lo sfregamento della cute contro tessuti sintetici; l'ambiente caldo-umido agisce da condizione favorente.

Nei body builder, canottieri, sollevatori di pesi, canoisti e tennisti sono estremamente frequenti *callosità* palmari multiple causate dallo sfregamento continuo e di tipo rotatorio dei palmi contro attrezzi ginnici vari (ad esempio, bilanciere del peso, remo, racchetta da tennis). In alcune attività sportive le callosità e le *lichenificazioni* assumono aspetti e localizzazioni peculiari. Ad esempio, nei soggetti che praticano sollevamento pesi a livello professionistico si possono osservare callosità bilaterali di forma allungata, disposte con direzione obliqua lungo le eminenze tenari, dovute allo sfregamento contro il nastro usato durante gli allenamenti per tenere bloccati i polsi. Nei canoisti lo sfregamento continuo con la pagaia causa la formazione di una tipica callosità localizzata sul versante interdigitale della I articolazione metacarpo-falangea. Un'altra affezione patognomica dei canoisti è la "*natica del rematore*", provocata dallo sfregamento con la panca metallica del vogatore: è caratterizzata da chiazze lichenificate figurate, localizzate ai glutei bilateralmente e riproducenti la forma del bordo posteriore della panca metallica stessa.

Nei giocatori di tennis è abbastanza comune una tipica callosità monolaterale che interessa la faccia mediale dell'indice, in prossimità del I spazio interdigitale, provocata dallo sfregamento contro il manico della racchetta. I soggetti che praticano surf possono sviluppare *noduli fibrotici* sulla superficie anteriore della tibia e sul dorso dei piedi, causate dal trauma che si realizza contro il bordo della tavola da surf durante il nuoto verso il largo. Nei pugili e nei soggetti che praticano arti marziali, a causa degli allenamenti al sacco senza i guantoni, si possono osservare callosità distribuite bilateralmente sul dorso della I falange del II, III, IV e V dito e rispettive nocche.

In lottatori, giocatori di rugby e, a volte, anche nei pugili, i traumi ripetuti fisici cui viene sottoposto il padiglione auricolare causano il cosiddetto "*orecchio a cavolfiore*": si tratta di un'alterazione fibrosclerotica, che si rende

Tabella II - Lesioni da stimoli meccanico-traumatici in ambito sportivo (da 11, modificata).

Lesioni	Sedi	Attività sportive (attrezzi sportivi)
Callosità	Palmare diffusa, con distribuzione orizzontale lungo le prime articolazioni metacarpo-falangee	Ginnastica, body building, sollevamento pesi, canottaggio, canoa (pesi, bilancieri, remo)
	Eminenze tenar, con decorso obliquo Versante interdigitale della I articolazione metacarpo-falangea Nocche del II, III e IV dito	Sollevamento pesi (nastro per bloccare i polsi) Canoa (remo)
Lichenificazioni	Faccia mediale dell'indice Dorso della I falange del II, III, IV e V dito	Canoa bordo (canoisti che "pagaiano" solo da un lato) Tennis (racchetta)
	Faccia anteriore degli arti inferiori, strie longitudinali Glutei, con aspetto arcuato Dorso della I articolazione metatarso-falangea	Pugilato (sacco per allenamenti) Sollevamento pesi (bilanciere) Canoa (panca metallica) Canoa (pedaliera)
Noduli fibrotici	Faccia anteriore delle gambe, dorso dei piedi	Surf (tavola)
Orecchio a cavolfiore Papule piezogeniche	Padiglione auricolare Bordi di talloni e piedi	Lotta, pugilato (traumi ripetuti) Pallacanestro, pallavolo, salto con l'asta, salto in lungo, corsa ad ostacoli, calcio
Pseudocromidrosi	Pianta (faccia posteriore tallone) Palmi	Pallacanestro, calcio Sollevamento pesi, golf, tennis, scalata su roccia
Ematoma subungueale	Alluce	Tennis, sci, corsa, calcio, pallacanestro, football, pallavolo
"Natica del corridore" Sindrome del piede da marcia	Glutei, solco intergluteo Dorso dell'alluce	Corridori Jogging, marcia campestre
Erosioni dei capezzoli Acne cheloidea	Capezzoli negli uomini Nuca, collo, guance, mento (soggetti di pelle nera)	Jogging, maratona (frizione su tessuti ruvidi) Football americano (casco)

evidente dopo vari anni di attività sportiva, in prevalenza in sportivi professionisti. Il quadro clinico si presenta sotto forma di esuberanze cartilaginee a partenza dall'elice, dall'antelice o da entrambi, e sembra che si realizzi per meccanismo di difesa dagli insulti meccanici cronici delle strutture fibro-cartilaginee del padiglione auricolare con conseguenti processi proliferativi delle stesse.

La *pseudocromidrosi* plantare è un'afezione di possibile osservazione in giocatori di basket e calciatori professionisti. È caratterizzata da lesioni nero-bluastre di pochi millimetri di diametro, di forma ovalare o allungata, disposte parallelamente ai solchi cutanei e raggruppate in chiazze di 1-2 cm. Le lesioni, localizzate tipicamente sulla faccia posteriore del tallone, sono provocate dai continui e bruschi movimenti di arresto-ripresa responsabili di microemorragie intracornee. Nei sollevatori di pesi, golfisti, tennisti e rocciatori la pseudocromidrosi può localizzarsi ai palmi.

La "*natica del corridore*" è caratterizzata da un'iperpigmentazione emosiderinica in prossimità della parte alta dei glutei e del solco intergluteo; il quadro è provocato dalle ripetute microemorragie che si realizzano durante la corsa a causa dello sfregamento delle natiche fra loro e contro il tessuto del pantaloncino.

I soggetti che praticano jogging e maratona possono presentare *erosioni dei capezzoli* a causa dello sfregamento contro tessuti ruvidi; la dermatite si osserva solo nei maschi, perché le donne sono generalmente protette dal reggiseno.

L'*acne cheloidea* della nuca si osserva in soggetti che usano il casco o l'elmetto (generalmente, i giocatori di football americano) e si localizza tipicamente alla nuca, ma anche al collo, talora alle guance e al mento (a causa della mentoniera del casco). Alla base dell'afezione vi sarebbe una predisposizione genetica su cui calore, pressione, occlusione e frizione agiscono da fattori favorevoli; il fattore di rischio più importante, tuttavia, sembra essere rappresentato dall'abitudine di questi soggetti di radere i capelli con la macchinetta elettrica^{9,13}.

L'*orticaria da pressione* può interessare in maniera recidivante soggetti addetti a molteplici attività sportive; le manifestazioni si localizzano ai palmi e al dorso nei sollevatori di pesi e alle piante dopo la corsa.

In occasione di prolungate immersioni subacquee, la decompressione e/o la saturazione possono provocare la comparsa di *desquamazione a sede palmo-plantare*; l'esame istologico evidenzia fessure orizzontali nel contesto degli strati più distali del corneo¹⁴. La decompressione può essere responsabile di quadri molto più seri, fino alla comparsa di *enfisema sottocutaneo* legato alla liberazione di piccole bolle di azoto nei capillari dermici e nei tessuti. L'*orticaria da decompressione* è una rara forma di orticaria fisica¹⁵.

Musicisti

Nei musicisti (sia per lavoro che per hobby) sono di comune osservazione *callosità* e *lichenificazioni* in sedi

cutanee ripetutamente sfregate contro lo strumento^{6,16-18}. Alcune callosità, spesso “ricercate” e “gelosamente conservate” da alcuni musicisti, sono da considerare stigmati professionali¹⁸. I suonatori di strumenti a corda sviluppano callosità alle estremità delle dita della mano sinistra e al II dito della mano destra. In particolare, i violoncellisti presentano calli sul I dito della mano sinistra a causa dello stimolo traumatico ripetuto contro le corde; lo sfregamento contro lo strumento trattenuto fra le gambe può invece essere responsabile di lichenificazioni localizzate sulla superficie mediale delle ginocchia¹⁹. Al contrario, nei violinisti le callosità interessano la mano sinistra, ed in particolare la superficie dorsale del II e III dito, a livello dell’articolazione interfalangea prossimale, e i polpastrelli del II e V dito²⁰. Nei suonatori di violino e viola non è infrequente la lichenificazione della faccia laterale sinistra del collo sotto l’angolo della mandibola, a causa della frizione con la mentoniera dello strumento; questa dermatosi, nota come “*collo del violinista*” è favorita da eccessiva sudorazione, tecnica errata di blocco dello strumento e lunga performance. Negli stessi soggetti è inoltre possibile osservare lesioni simili in sede sterno-claveale sinistra oppure sovraclaveale in prossimità del cingolo scapolare sinistro^{6,16,21}. Nei chitarristi la ripetuta tensione delle corde può produrre *depressioni transverse e cicatrici* sui polpastrelli delle dita della mano sinistra²². *Paronichie* post-traumatiche, talora associate ad onicolisi ed emorragie subungueali, sono importanti rischi occupazionali in suonatori di piano e di arpa^{6,23}.

A seconda della tecnica impiegata, nei batteristi si osservano frequentemente callosità sulla superficie laterale del IV dito della mano sinistra²⁴.

Nei suonatori di strumenti a fiato è possibile osservare callosità a carico della porzione centrale delle labbra; nei suonatori di oboe l’area interessata comprende la porzione mediana del labbro superiore²³.

Dermatosi artefatte

Gran parte delle dermatosi artefatte vengono indotte mediante l’ausilio di mezzi meccanico-traumatici. In base alla presenza o meno di consapevolezza ed allo scopo per cui la dermatosi viene autoindotta, gli artefatti cutanei possono essere realizzati: 1) per intenti illeciti in soggetti consci che provocano su se stessi la dermatosi allo scopo di trarre vantaggi di varia natura (simulazione); 2) per intenti inconsci in soggetti con disturbi psichici (patomimia); 3) a causa di disordini comportamentali più o meno consci (escoriazioni, tic). Gli agenti causali più comuni di natura fisica sono riportati nella tabella III.

Tabella III - *Agenti fisici più comunemente responsabili di dermatosi artefatte.*

Unghie	Sacchetti ripieni di sabbia
Oggetti metallici	Lacci emostatici
Tagliacarte	Pietra pomice
Forbici	Aghi incandescenti
Pinze	Sigarette incandescenti
Forchette	

Usualmente le lesioni sono localizzate in aree che consentono una agevole operabilità, quali regione anteriore del torace, addome, arti inferiori, arto superiore sinistro (o quello destro nel caso il simulatore sia mancino), viso (soprattutto nel caso di patomimia) e collo. Il dorso è solitamente risparmiato, tranne nell’eventualità in cui il simulatore riesca a coinvolgere un collaboratore che gli procuri lesioni in detta sede, onde avvalorare la spontaneità della forma clinica²⁵⁻²⁸.

Le dermatosi artefatte da agenti fisici sono caratterizzate da lesioni di vario tipo, soprattutto erosivo-ulcerativo. Talora si osservano lesioni ecchimotiche a margini netti, ottenute per mezzo di traumatismi ripetuti mediante pizzicotti (in simulatori con disturbi psichici) o impiego di oggetti vari (tavolette di legno, piccoli sacchi ripieni di sabbia). Un particolare, sia pure eccezionale, quadro clinico è la “*sindrome di Secrétan*”, caratterizzata da edema duro e transitorio del dorso di una mano ottenuto mediante l’applicazione ripetuta e prolungata a livello dell’avambraccio di bende o laccio emostatico o mediante ripetuta contusione con oggetti solidi vari²⁹.

Per trazione reiterata dei peli, il cuoio capelluto, le sopracciglia, le ciglia e la regione pubica possono essere interessati da aree alopeciche irregolari, con peli tronchi a diversa altezza, in soggetti affetti da tricotillomania.

Summary. *Mechanical-traumatic stimuli and skin.* Friction, pressure, suction and vibration are mechanical-traumatic stimuli able to cause cutaneous damage. The clinical consequences of a mechanical insult depend on the intrinsic properties of the noxious stimuli (intensity and length), on the physiological and anatomic characteristics of skin conditions and on climatic-environmental factors (such as, temperature and humidity). The mechanical-traumatic stimuli can operate in occupational or non-occupational environments. In this section the skin diseases due to mechanical-traumatic stimuli in professional environments, and in musicians and athletes are considered. The artefact dermatoses induced (unconsciously or motivated by illicit intent) by mechanic-traumatic insult are also referred.

Key words: mechanical stimuli, traumatic stimuli, occupation, musicians, athletes, skin disorders, artefact dermatoses.

Bibliografia

1. Kennedy CTC, Burd DAR. Mechanical and thermal injury. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al (eds). Rook's textbook of dermatology. 7th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2004; vol I (22): 1.
2. Meneghini CL, Angelini G. Dermatosi professionali. In: Sartorelli E (ed). Trattato di medicina del lavoro. Padova: Piccin Editore, 1981; 987.
3. Adams RM. Occupational skin diseases. New York: Grune and Stratton inc; 1983.
4. Lachapelle JM, Frimat P, Tennstedt D, et al. Dermatologie professionnelle et de l'environnement. Paris: Masson, 1992; 31.
5. Pigatto PD, Legori A, Bigardi AS. Occupational dermatitis from physical causes. Clin Dermatol 1992; 10: 231.
6. Grandolfo M. Dermatosi da agenti fisici. In: Angelini G, Vena GA (eds). Dermatologia professionale e ambientale. Brescia: ISED, 1997; vol I : 55.
7. Freeman S. Repeated low-grade frictional trauma. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al. (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 111.
8. Foti C. Dermatite da contatto delle mani. In: Angelini G, Vena GA (eds). Dermatologia professionale e ambientale. Brescia: ISED, 1999; vol III: 627.
9. Basler RSW. Skin injuries in sports medicine. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 1257.
10. Bonamonte D. Sport e dermatologia. In: Angelini G, Vena GA (eds). Dermatologia professionale e ambientale. Brescia: ISED, 1997; vol I: 253.
11. Bonamonte D. Is sport dangerous for the skin? Int J Immunopathol Pharmacol. Section Dermatol 2002; 13: 265.
12. Bonamonte D. Dermatology and sport. G Ital Dermatol Venereol 2004; 139: 47.
13. Knable AL, Hanke CW, Gonin R. Prevalence of acne keloidalis nuchae in football players. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 570.
14. Ahlén C, Iversen OJ, Risberg J, et al. Diver's hand: a skin disorder common in occupational saturation diving. Occup Environ Med 1998; 55: 141.
15. Buttolph TB, Dick EJ, Toner CB, et al. Cutaneous lesions in swine after decompression: histopathology and ultrastructure. Undersea Hyperb Med 1998; 25: 115.
16. Grandolfo M, Foti C, Vena GA et al. Affezioni cutanee nei musicisti. Presentazione di una casistica riguardante gli strumenti ad arco. Boll Dermatol Allergol Profess 1996; 11: 247.
17. Hyry H. Musicians. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 1015.
18. Gambichler T, Boms S, Freitag M. Contact dermatitis and other skin conditions in instrumental musicians. BMC Dermatology 2004, 4: 3.
19. Rimmer S, Spielvogel RL. Dermatologic problems of musicians. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 657.
20. Bird HA. Development of garrod's pads in the fingers of a professional violinist. Ann Rheum Dis 1987; 46: 169.
21. Blum J, Ritter G. Violinist and violists with masses under the left side angle of the jaw known as "fiddler neck". Med Probl Perform Art 1990; 5: 155.
22. Kanwar AJ, Kaur S. More dermatologic problems of musicians. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 321.
23. Bork K. Stigmen, Symptome und Krankheiten der Haut bei Musikern. Hautarzt 1993; 44: 574.
24. Signore RJ. Dermatologic problems of musicians. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 321.
25. Petruzzellis V, Angelini G, Vena GA. La dermatite artefatta. Boll Dermatol Allergol Profess 1988; 3: 23.
26. Angelini G, Bonamonte D. Occupational dermatitis artefacta. In: Smith DD, Marks R (eds). Dermatology at the Millennium. Proc 19th World Congress of Dermatology, Sydney, 15-20 June 1997. New York: The Parthenon Publishing Group, 1999; 508.
27. Angelini G, Bonamonte D. La dermatite artefatta. G Ital Dermatol Venereol 1999; 134: 99.
28. Angelini G. Occupational dermatitis artefacta. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 137.
29. Angelini G, Meneghini CL, Vena GA. Secrétan syndrome: an artefact oedema of the hand. Contact Dermatitis 1982; 8: 345.

Recensioni

(a cura di Paolo Lisi)

Fitzpatrick – Atlante di dermatologia clinica. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Edizione italiana a cura di Verardi S. Pagine 1120, figure e disegni a colori 857. McGraw-Hill Group Italia, Milano, 2006.

Questa 5ª edizione (la prima risale al lontano 1983) è dedicata alla memoria di Thomas Bernard Fitzpatrick e di sua moglie Beatrice. Preceduta da un'ampia prefazione in gran parte destinata alla diagnostica clinico-anamnestica e strumentale delle malattie cutanee, il testo è stato ampiamente riveduto, tanto che oltre la metà dello stesso è stata riscritta *ex novo*. Le parti relative alla terapia, per di più, sono state approfondite e aggiornate.

La materia è stata organizzata in 33 sezioni raggruppate in 4 parti, dedicate a: Malattie che si manifestano nella cute e nelle mucose, Dermatologia e medicina interna, Malattie da agenti microbici, Manifestazioni cutanee di malattie dei peli, delle unghie e delle mucose. Seguono 3 brevi ma originali appendici, in cui sono affrontate tematiche attuali quali le patologie cutanee causate da viaggi, da guerre biologiche e da bioterrorismo chimico, e un indice analitico molto particolareggiato. Ogni argomento affrontato, inoltre, è preceduto da un'accurata sintesi clinica, da un'immagine fotografica altrettanto significativa e da informazioni visive immediate su incidenza e morbilità.

Nel complesso, come affermato da Ruggero Caputo nella presentazione, si tratta più di un trattato che di un atlante, scritto con stile conciso ma molto incisivo. Non sono state però prese in considerazione le sindromi e le condizioni cliniche più rare; l'opera pertanto è destinata, al pari delle precedenti edizioni, a medici di medicina generale, internisti, allergologi, reumatologi, infettivologi, oncologi, così come agli specializzandi in dermatologia e ai dermatologi più giovani.

La veste tipografica è molto accurata.

Il melanoma “difficile” in dermoscopia: miniatlante. M.A. Pizzichetta, R. Bono, I. Stanganelli, P. Carli. Pagine 96, tavole a colori 73. Edizioni Minerva medica, Torino, 2006 (€ 18,00).

Patrocinato dall'Associazione Italiana di Diagnostica Non Invasiva in Dermatologia (AIDNID), questo miniatlante è il frutto del lavoro quotidiano non solo degli Autori (un'oncologa medica, un esperto di epiluminescenza e due dermatologi), ma anche di numerosi altri Colleghi che hanno contribuito ad ampliare la casistica descrivendo singoli casi.

L'argomento affrontato è uno dei meno facili, anche da un punto di vista deontologico, riferendosi a pazienti in cui la diagnosi di melanoma non è agevole. Questa, tuttavia, non può basarsi solo sugli aspetti dermoscopici, risultando indispensabile, come capita spesso in medicina, la valutazione congiunta dei dati anamnestici e di quelli clinico-morfologici. Il peso di questi ultimi, per di più, non deve essere sottovalutato e pertanto si invitano, specie i dermatologi più giovani, a non trascurare l'accurata descrizione morfologica delle lesioni, anche per evitare di abbassare il livello di guardia.

La materia del miniatlante è suddivisa in due parti: nella prima sono affrontate le problematiche diagnostiche sollevate dal melanoma amelanotico e nella seconda quelle relative ai melanomi nevus-like (tipo nevo atipico, tipo nevo di Spitz-Reed). In ognuna di queste, sono soprattutto sottolineati gli aspetti pratici, non trascurando però quelli teorico-scientifici.

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%.

Serie integrativa "Dentisti"

Alluminio cloruro esaidrato 2%
Amalgama 20% lib mercurio
Argento nitrato 1% (in acqua)
Benzalconio cloruro 0,1% (in acqua)
Benzoile perossido 2%
Bis-GMA 2%
Caine mix (dibucaina-lidocaina-tetracaina) 10%
Clorexidina digluconato 0,5%
1,6-Esandiolo diacrilato 0,1%
Etilenglicole dimetacrilato 2%
Eugenolo 5%
Glutaraldeide 0,3% (in acqua)
2-Idrossietil metacrilato 5%
Idrossipropil metacrilato 2%
Mentolo 1%
Mercurio metallico 0,5%
N,N-dimetilaminoetilmetacrilato 0,2%
Palladio cloruro 1%
Propolis 20%
Resorcinolo monobenzoato 1%
Tetraetilenglicole dimetacrilato 2%
Tetraidrofurfuril metacrilato 2%
Timerosal 0,05%
Timolo 1%
Tiosolfato di oro e sodio 0,25%
Titanio-IV-ossido 0,1%
Trietilenglicole dimetacrilato 2%
Uretano dimetacrilato 2%

Serie integrativa "Odontotecnici"

Benzoile perossido 2%
Bis-GMA 2%
Epossi acrilato 0,5%
Etilenglicole dimetacrilato 2%
Eugenolo 5%
Idrochinone 1%
2-Idrossietil metacrilato 2%
2-Idrossi-4-metossibenzofenone 10%
Mercurio metallico 0,5%
Metil metacrilato 2%
Morfolinmercaptobenzotiazolo 1%
N-etil-4-toluensulfonamide 0,1%
N,N-dimetil p-toluidina 2%
Palladio cloruro 1%
Tetraidrofurfuril metacrilato 2%
Tiosolfato di oro e sodio 0,25%
4-Tolildietanolamina 2%
Uretano dimetacrilato 2%

Estratto dai verbali del Consiglio direttivo della SIDAPA

Catania, 28.1.2006

Sono stati approvati all'unanimità:

- la richiesta di inserimento, nella lista dei Centri di riferimento di Dermatologia allergologica, professionale e ambientale, dell'Unità operativa complessa di Dermatologia dell'A.O.U. Policlinico Universitario "G. Martino" di Messina;
- il bilancio consuntivo 2005.

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- aggiornare le linee guida su "Diagnostica delle dermatiti da contatto" (edizione 1998 del gruppo SIDEV-GIRDCA): Angelini avrà il compito di coordinare la nuova stesura;
- aggiornare le vecchie schede GIRDCA/SIDAPA d'istruzione per pazienti con dermatiti allergiche da contatto aggiungendo poche altre schede su apteni emergenti;
- richiedere al Presidente di SIDeMaST l'elenco dei Soci e proporre, per tali Soci, una riduzione sia sulla quota associativa annuale SIDAPA (da 60 a 50 euro) sia sulla quota di iscrizione ai Corsi e Congressi SIDAPA;
- prorogare fino al 30.3.2006 il condono previsto (120 euro) per il mancato versamento della quota di iscrizione; dopo tale termine, i Soci morosi saranno considerati decaduti;
- favorire l'iscrizione a SIDAPA degli specializzandi in Dermatologia e Venereologia, prevedendo una tariffa annuale ridotta (25 euro);

- promuovere iniziative rivolte a raggiungere l'obiettivo di indicizzare gli Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale;
- aggiornare il sito web.

Torino, 31.5.2006

Sono state approvate all'unanimità:

- 2 serie specifiche di apteni SIDAPA (Dentisti e Odontotecnici); queste saranno inserite nel sito web SIDAPA (nella parte riservata ai Soci) e pubblicate negli Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale;
- le nuove schede d'istruzione SIDAPA per pazienti con dermatite allergica da contatto; queste saranno inserite nel sito web SIDAPA (nella parte riservata ai Soci). Il Consiglio direttivo proporrà ad alcune Ditte la distribuzione sul territorio nazionale di tali schede a specialisti.

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- fornire ad alcuni Centri di riferimento SIDAPA apteni per il progetto di ricerca su "Osservatorio e dermatiti da contatto da tessili", coordinato da Lisi;
- invitare esperti stranieri, con particolare esperienza in campo dermato-allergologico, a pubblicare articoli di review o originali negli Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale.

Congressi

4-8 ottobre 2006

15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology
Rodi (Grecia), Rhodes Convention Complex

Presidente onorario: J. Stratigos
Presidenti: 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, Centro Congressi Giovanni XXIII, Viale
Papa Giovanni

Presidente onorario: T. Cainelli
Presidenti: 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.sgccongressi.it

18-20 gennaio 2007

XVII Giornate di Dermatologia clinica
Roma, Auditorium della Tecnica (EUR)

Presidente: S. Calvieri
Segreteria organizzativa: PREX
Viale XXI Aprile 38/B, 00162 Roma
tel: 0644202652; fax: 0644422583
e-mail: congressi@prex.it
internet: www.prex.it

19-21 aprile 2007

1° Congresso di Dermatologia globale
Genova, Cotone Congressi, Palazzina San Giobatta,
Via al Porto antico

Presidenti: L. Massone, E. Nunzi
Segreteria organizzativa: All Round s.r.l.
Via Luciano 15, 20156 Milano
tel: 0236570700; fax: 0236570740
e-mail: info@allroundcongressi.it

6-9 giugno 2007

3° Congresso nazionale di Dermatologia e Venereologia
Roma, Marriot Park Hotel

Presidenti: P. Lisi, M. Picardo
Segreteria organizzativa: Triumph Congressi
Via Lucilio 60, 00136 Roma
tel: 06355301; fax: 0635530263
e-mail: dermatologia2007@gruppotriumph.it
internet: www.dermatologia2007.com

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.

linea Idrovel

*la risposta ai problemi
della secchezza cutanea*

Idrovel crema
Crema emolliente e protettiva.

Idrovel viso
Crema idratante ad azione antiossidante.

Idrovel forte
Crema emolliente ad azione intensiva.

Idrovel 40
Crema emolliente ad azione cheratoregolatrice.

Idrovel bagno
Olio da bagno emolliente e protettivo.

Idrovel lenitivo
Emulsione fluida emolliente e rinfrescante.



Laboratori Farmaceutici
Savoma Medicinali S.p.A. - Parma
Divisione Dermo-Cosmesi

