

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 61, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2007

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

Bibliografia: 1) Riassunto delle caratteristiche del prodotto Xyzal compresse. 2) R. Mösges, L. Klimek: "Today's Allergies Are There New Factors that Play a Role?" Allergy Clin Immunol Int- J World Allergy Org. 18/6 (2006)

Oggi, le allergie non si sviluppano solo sugli alberi²

C.P. 2006/09

Data di deposito all'AIFA: 10/11/2006



Confezione da 20 cpr € 8,08

Posologia: 1 compressa al giorno
dai 6 anni di età



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

classa A
S.S.N. Nota 89

Medicinale soggetto a
prescrizione medica

Xyzal[®]
LEVOCETIRIZINA 5mg¹



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 piperazinico. Levocetirizina è controindicata in pazienti con insufficienza renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego. Non si consiglia l'utilizzo di Xyzal nei bambini con età inferiore a sei anni, dal momento che le attuali compresse rivestite non consentono l'adattamento del dosaggio. Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda "Interazioni"). Il medicinale non deve essere assunto da pazienti con rari problemi di tipo ereditario di intolleranza al galattosio, insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Non sono stati effettuati studi di interazione con levocetirizina (inclusi studi con induttori del CYP3A4); studi effettuati con il racemo cetirizina avevano dimostrato l'assenza di interazioni avverse, rilevanti dal punto di vista clinico (con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazolo, eritromicina, azitromicina, glipizide e diazepam). In uno studio a dosi ripetute con teofillina (400 mg una volta al giorno), è stata osservata una lieve diminuzione (16%) nella clearance della cetirizina, mentre la disponibilità di teofillina non era alterata dalla concomitante somministrazione di cetirizina. La presenza di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di levocetirizina, anche se ne diminuisce la velocità. In pazienti sensibili, l'assunzione contemporanea di cetirizina o levocetirizina e alcol o altri depressori del SNC può causare l'insorgenza di effetti a carico del sistema nervoso centrale, sebbene sia stato dimostrato che il racemo cetirizina non potenzia gli effetti dell'alcol. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Per levocetirizina non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte al trattamento. Studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Si deve usare cautela nel prescrivere il trattamento a donne in gravidanza o nel periodo di allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Nel corso di studi clinici comparativi non sono emersi dati che dimostrino che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare. Tuttavia, taluni pazienti in terapia con Xyzal possono avvertire sonnolenza, affaticamento ed astenia. Pertanto i pazienti che devono guidare, effettuare attività potenzialmente pericolose o usare macchinari devono tenere presente la risposta individuale al farmaco. **4.8 Effetti indesiderati.** Durante gli studi clinici, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano da lievi a moderate. Negli studi clinici, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo. Gli studi clinici con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse riscontrata in percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: >1/100, <1/10) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termini 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: antiastmici 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.** Blistri 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





DERMA

crema viso

Anti Età

Efficacia e sicurezza finalmente insieme



Il primo trattamento anti age con tecnologia NoAll

- Senza conservanti chimici
- Nickel tested
- Componenti ad alta tollerabilità
- Senza coloranti e profumo
- Senza alcool, lanolina, solventi irritanti
- Materie prime purissime senza additivi
- Processi produttivi controllati

Una strategia innovativa e originale, sinergica e attiva in tutti i livelli cutanei

► STRATO CORNEO

L'**acido ialuronico LMW** sale sodico a basso peso molecolare penetra e distende le rughe ribilanciando l'equilibrio idrico cutaneo.

► EPIDERMIDE

Il **glicogeno** stimola la vitalità dei cheratinociti; le **vitamine C ed E** a lento rilascio garantiscono la protezione dal danno ossidativo.

► STRATO DERMICO

Il **palmitoyl-tripeptide-5** stimola la sintesi di nuovo collagene.

Il risultato è una sinergia straordinaria mirata a fornire sostegno, freschezza e vitalità alla pelle.



ROTTAPHARM

Notizie amministrative**Abbonamenti 2007**

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 Martino 20, 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 Martino, 20
06081 Assisi (PG), Italia
Tel. amministrazione
+39.075.8197105
Fax: 178.227.7437
e-mail: info@montemeru.it
Internet: www.montemeru.it

Recensita in:

Faxon Finder,
Faxon XPRESS,
EMBASE / Excerpta Medica

Direttore

Paolo Lisi (Perugia)

Comitato editoriale

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

Redattore capo

Luca Stingeni (Perugia)

Segreteria di redazione

Katharina Hansel (Perugia)
Simona Pelliccia (Perugia)

Comitato scientifico

Danilo Assalve (Perugia)
Enzo Berardesca (Roma)
Domenico Bonamonte (Bari)
Stefano Caraffini (Perugia)
Andrea Cavani (Roma)
Monica Corazza (Ferrara)
Paolo Fabbri (Firenze)
Caterina Foti (Bari)
Stefano Francalanci (Firenze)
Marcella Guarrera (Genova)
Paolo Pigatto (Milano)
Donatella Schena (Verona)
Stefania Seidenari (Modena)
Antonella Tosti (Bologna)
Rossano Valsecchi (Bergamo)
Claudio Varotti (Bologna)

Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare
nel maggio 2007
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:

Prof. Paolo Lisi
Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale
 Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica,
 Policlinico Monteluce, 06100 Perugia
 (tel.: 075.5731388; fax: 075.5783452)

o tramite posta o via e-mail (dermalam@unipg.it).

Nel caso di invio on line, si prega di salvare il testo in rich text format (rtf) (usare la funzione salva con nome e selezionare il file rich text format). La pubblicazione degli articoli è subordinata al giudizio del Comitato editoriale che 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 in cui si precisa che il lavoro è inedito, che non è stato inviato ad altra rivista e che, se accettato, la sua proprietà sarà ceduta alla Casa editrice. Tale dichiarazione dovrà essere firmata da tutti gli Autori del lavoro e trasmessa tramite fax alla Direzione della rivista. 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 dovranno essere redatti con interlinea doppia e con margini di almeno 2,5 cm, su foglio di formato ISOA4.

Se inviati tramite posta, oltre alla copia cartacea, dovrà essere allegata quella su compact disc o floppy disk da 3.5"; dove possibile, sono preferibili floppy disk high density o double sided. I file possono essere redatti in Word, Winword, Wordstar, Word Perfect ed Open Office. 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).

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 comunicazioni 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. È 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 non 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).

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

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

Esempi:

Bonamonte D, Foti C, Mundo L, et al. La rilevanza clinica nella dermatite allergica da contatto: proposta di scoring. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2006; 60: 41.

Thyssen JP, Johansen JD, Menné T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatit* 2007; 56: 185.

Ayala F, Lisi P, Monfrecola G. Malattie cutanee e veneree. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2007; 313.

Lisi P, Stingeni L. I corticosteroidi. In: Pigatto P, Zerboni R (eds). *Dermatiti da contatto da cosmetici e farmaci topici*. Pavia: Selecta Medica, 2004; 81.

Comunicazione

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

Contenuto**Rassegne**

Novità nella patogenesi della dermatite allergica da contatto <i>Giuseppe De Panfilis</i>	»	1
Ciclosporina nell'orticaria cronica: stato dell'arte <i>Nicoletta Cassano, Giulia Cesare, Vasiliki Tsapoga e Gino Antonio Vena</i>	»	6

Articoli originali

Allergia da contatto ai componenti di una "Serie integrativa profumi" in pazienti con dermatite eczematosa <i>Caterina Foti, Elda De Leo, Maria Luisa Pepe, Donatella Schena, Massimo Gola, Simonetta Giorgini, Stefania Seidenari, Francesca Giusti, Paolo Daniele Pigatto, Antonio Cristaudo, Luca Stingeni e Paolo Lisi</i>	»	12
Dermatite allergica da contatto delle palpebre da topici oftalmici. Il ruolo dei β -bloccanti: problemi di diagnosi e gestione <i>Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala e Fabio Ayala</i>	»	18

Comunicazioni in breve

Test epicutanei con farmaci: quale reale utilità? <i>Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala e Fabio Ayala</i>	»	23
--	---	----

Casi clinici in breve

Dermatite allergica da contatto professionale da stucco di resina poliestere insatura in falegname <i>Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Stefano Francalanci, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta e Carlo Carnevali</i>	»	26
Dermatite allergica da contatto professionale disidrosiforme da guanti e scarpe antinfortunistiche in un lavoratore sensibilizzato alla dietiltiourea ed ai tiuramici <i>Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta e Carlo Carnevali</i>	»	30

Rubriche**Patologia ambientale**

Influenze dell'ambiente sulla xerosi dell'anziano: considerazioni patogenetiche e preventive <i>Domenico Bonamonte e Anna Maria Biscozzi</i>	»	33
---	---	----

Dermatite atopica

Lo score della dermatite atopica <i>Alessandro Borghi e Monica Corazza</i>	»	36
---	---	----

Recensioni	»	39
-------------------------	---	----

Notiziario	»	40
-------------------------	---	----

Contents

Reviews

- New findings for the pathophysiology of allergic contact dermatitis
Giuseppe De Panfilis. » 1
- Cyclosporin in chronic urticaria: state of the art
Nicoletta Cassano, Giulia Cesare, Vasiliki Tsapoga and Gino Antonio Vena. » 6

Original articles

- Allergic contact dermatitis to the components of an “additional fragrance series” in patients with an eczematous rash
Caterina Foti, Elda De Leo, Maria Luisa Pepe, Donatella Schena, Massimo Gola, Simonetta Giorgini, Stefania Seidenari, Francesca Giusti, Paolo Daniele Pigatto, Antonio Cristaudo, Luca Stingeni and Paolo Lisi. » 12
- Allergic contact dermatitis of the eyelids from topical ophthalmic medications. The role of b-blockers: diagnostic and management problems
Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala and Fabio Ayala. » 18

Short communication

- Patch test with drugs: what is their real utility?
Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala and Fabio Ayala. » 23

Case reports

- Occupational allergic contact dermatitis to an unsaturated polyester resin filler in joiner
Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Stefano Francalanci, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta and Carlo Carnevali. » 26
- Occupational dyshidrotic allergic contact dermatitis from protective gloves and shoes in a worker sensitized to diethyl thiourea and thiuams
Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta and Carlo Carnevali » 30

Readers' forum

Environmental skin diseases

- Exogenous-environmental influences on elderly xerosis: pathogenetic and preventive considerations
Domenico Bonamonte and Anna Maria Biscozzi » 33

Atopic dermatitis

- Severity scoring systems of atopic dermatitis
Alessandro Borghi and Monica Corazza » 36

- Book reviews** » 39

- News and notices** » 40

Novità nella patogenesi della dermatite allergica da contatto

Giuseppe De Panfilis

Riassunto. La patogenesi della dermatite allergica da contatto (DAC) è stata studiata a lungo, ma riserva ancor oggi sorprese scientifiche notevoli. A questo riguardo, almeno tre nuove acquisizioni sono state rese note da recenti dati della letteratura. (1) Non soltanto le cellule di Langerhans (CL), ma anche le cellule dendritiche dermiche (CDD) sono state dimostrate essere in grado di “caricarsi” dell’aptene e migrare ai linfonodi satelliti: in particolare, le CDD raggiungono il linfonodo ben prima delle CL, e, per di più, colonizzano aree linfonodali diverse da quelle che saranno raggiunte in seguito dalle CL. (2) In contesto linfonodale, le cellule dendritiche sono in grado di istruire i linfociti sensibilizzati verso “l’accasamento” tissutale di destinazione: ad esempio, le CL nei linfonodi periferici programmano i linfociti T verso la destinazione cutanea. Tale accasamento, tuttavia, è stato dimostrato recentemente essere reversibile e “plastico”: in un prossimo futuro, questa plasticità potrebbe dimostrarsi preziosa a scopi terapeutici, per quanto attiene sia la DAC che altre dermatiti T-dipendenti. (3) L’intensità della reazione di ipersensibilità da contatto si è rivelata aumentata, piuttosto che diminuita, in topi “ingegnerizzati” privati di CL: è pertanto possibile che le CL esercitino capacità “sottoregolatrici”, piuttosto che “sopra-regolatrici”, nei confronti della reazione medesima. Tale opportunità può essere realizzata, ad esempio, in seguito all’espressione, sulla membrana delle CL, di molecole citolitiche (quali Fas-L) in grado di esercitare citotossicità nei confronti di linfociti T specifici portatori dei rispettivi recettori (quali Fas): tale eventualità può essere sostenuta anche sulla base della dimostrazione, ottenuta nel nostro laboratorio, che le CL attivate esprimono, al contrario delle CL “in riposo”, la molecola Fas- L sulla loro superficie. In conclusione, l’intensità della risposta cutanea ad apteni sembra regolata dal bilancio tra meccanismi “sopra-regolatori” e meccanismi “sotto-regolatori” della reazione: a questo riguardo, le cellule maggiormente impegnate nello sviluppo e nel controllo della DAC sembrano essere le CL, le CDD, le cellule dendritiche linfonodali, i cheratinociti, nonché i linfociti T “effettori” e i linfociti T “effettori-memoria” provveduti della dotazione molecolare in grado di favorire il loro “accasamento” nella cute.

Parole chiave: cellule di Langerhans, cellule dendritiche dermiche, cellule dendritiche linfonodali, cellule T effettrici, cellule T effettrici-memoria.

Summary. *New findings for the pathophysiology of allergic contact dermatitis.* Pathophysiologic mechanisms of allergic contact dermatitis (ACD) have been studied for many years: recent advances, however, are notably surprising. In this respect, at least three new findings have emerged in the current literature. (1) Although Langerhans cells (LC) were canonically thought to be capable of carrying haptens to the draining lymph-nodes, dendritic cells (DC) of the dermis were shown not only to be able to reach draining lymph-nodes well before the arrival of LC, but also to colonize lymph-node areas completely different from those colonized by LC. (2) Lymph-node DC imprint T cells for potential homing, and this homing deals with the skin in case the imprinting comes from skin-derived DC within peripheral (i.e. skin-draining) lymph-nodes. It was surprising, therefore, when it was recently demonstrated that this imprinting can be reversible and plastic. Such plasticity might be valuable for therapeutic purposes in the field of ACD as well as other T-dependent dermatoses. (3) The contact hypersensitivity reaction increased, rather than decreased, in engineered mice lacking LC. This raises the possibility that LC can exert suppressive, i.e. down-regulatory, rather than immune, i.e. supra-regulatory, capabilities. This mechanism can be shown by expressing cytolytic molecules such as Fas-L on the LC surface. Fas-L molecules are able to kill specific T cells expressing their receptors. This is supported by our demonstration that human activated, but non resting, LC, in fact, express the Fas-L molecule on the cell surface. In conclusion, the intensity of the skin immune response to haptens is as a result of the balance between supra-regulatory and down-regulatory mechanisms: such a balance is dictated by molecular interactions among the different cell types resident within and/or immigrated to the sensitized skin. In this respect, the prominent cells in ACD are likely to be LC, dermal DC, lymph-node DC, as well as T effector and T effector-memory lymphocytes bearing the molecular equipment to home the haptenated skin.

Key words: Langerhans cells, dermal dendritic cells, lymph-node dendritic cells, T effector cells, T effector-memory cells.

Introduzione

Come è noto, la dermatite allergica da contatto (DAC) è definibile “reazione di ipersensibilità di tipo ritardato mediata da cellule T specifiche per apteni”¹. In effetti questi ultimi, sostanze chimiche non proteiche, sono in grado di scatenare la DAC in quanto capaci di provocare una risposta immunitaria mediata dallo sviluppo di cellule T effettrici specifiche², mentre la rilevanza clinica nonché la durata della DAC sono controllate da opposte funzioni fisiopatologiche, esercitate da un lato da cellule T CD8⁺ effettrici³ e, dall’altro, da cellule T CD4⁺ “regolatrici”². Rimane fondamentale, peraltro, il ruolo giocato in tale processo dalle cellule presentanti l’antigene, quali le cellule dendritiche (CD) e, in particolare, le cellule di Langerhans (CL).

La patogenesi della DAC è stata largamente studiata negli ultimi decenni, e notevoli acquisizioni sono state raggiunte negli scorsi anni. D’altra parte, talune recenti dimostrazioni paiono mettere in dubbio, se non addirittura rivoluzionare, diverse acquisizioni di un recente passato, spesso ritenute fino ad oggi incontrovertibili. Tali recenti dimostrazioni sono relative a studi in genere riguardanti, per la verità, non la DAC dell’uomo, bensì l’ipersensibilità da contatto (ISC) dell’animale da esperimento. Va sottolineato tuttavia, a tale riguardo, che anche la maggioranza delle attuali conoscenze relative alla patogenesi della DAC erano state conseguite soprattutto proprio sulla base di studi eseguiti su modelli animali, nei quali la ISC viene evocata, al pari di quanto avviene nella DAC, dall’applicazione epicutanea di apteni: DAC e ISC, pertanto, sono ritenute biologicamente sinonimi, in quanto entrambe definiscono un’inflammatione cutanea mediata da cellule T aptene-specifiche.

La presente revisione riguarda, dunque, tre clamorose novità fisiopatologiche emerse nella letteratura recente, relative a tre momenti cruciali dello sviluppo patogenetico della DAC/ISC, quali: (1) i diversi fenomeni legati alla migrazione delle CD cutanee, “caricate” di apteni o di proteine “aptenate”, ai linfonodi regionali; (2) la esclusività ovvero la plasticità dell’“accasamento” nella cute di linfociti T specifici sensibilizzati; (3) il segno, “sopra-regolatore” ovvero “sottoregolatore”, dell’attività funzionale esercitata dalle CL.

Le cellule dendritiche dermiche e le cellule dendritiche dei linfonodi periferici hanno un ruolo nella fase di sensibilizzazione della DAC

E’ ben noto che gli apteni sono in grado di attivare l’immunità cutanea innata e indurre segnali capaci di provocare la migrazione e la maturazione delle CD cutanee; nel contempo, apteni e/o proteine “aptenate” vengono “caricati” sulle CD cutanee medesime, le quali li esprimono, quali “peptidi aptenati”, nel contesto di molecole MHC in corrispondenza della membrana cellulare. In realtà, è ormai acquisito che le CD cutanee migrano continuamente, anche in condizioni di riposo, dalla sede cutanea, attraverso i linfatici afferenti, ai linfonodi drenanti la cute: tale quota, scarsa in condizioni normali, aumenta considerevolmente dopo l’applicazione di apteni sulla superficie cutanea⁴. Mentre è ormai classica, dunque, la dimostrazione della capacità migratoria di CD epidermiche (CL) “aptenate” al linfonodo drenante, più discusso risulta il ruolo sostenuto dalle CD dermiche in tale processo. Recenti lavori, eseguiti con l’ausilio di topi “ingegnerizzati”, sembrano tuttavia risolvere tale problema, nel contempo fornendo imprevisti sviluppi alla conoscenza della fase di sensibilizzazione della DAC. In tali lavori sono stati ricavati, allo scopo di identificare con sicura specificità le CL e distinguerle in maniera assoluta dalle CD dermiche, topi “LANG-EGFP”, capaci cioè di esprimere la proteina fluorescente “EGFP” sotto il controllo del gene “langerina”: poiché la langerina è presente specificamente nelle CL ma non nelle CD dermiche, la espressione di EGFP nei topi LANG-EGFP identifica le CL, mentre è assente nelle CD dermiche⁵. Tale topo ingegnerizzato “LANG-EGFP” ha potuto pertanto consentire lo studio della (a) cinetica, della (b) destinazione e della (c) funzionalità delle CL e, rispettivamente, delle CD dermiche nel contesto della fase di sensibilizzazione della DAC.

(a) Ventiquattro ore dopo l’applicazione di una sostanza fluorescente (TRITC) sulla superficie cutanea, CD dermiche “caricate” di TRITC venivano già ritrovate nel linfonodo drenante, mentre le CL avrebbero raggiunto il linfonodo molto più lentamente, in massima quota addirittura 4 giorni dopo l’applicazione epicutanea.

(b) Anche la localizzazione intra-linfonoda-

le dei due tipi di CD cutanee differiva sostanzialmente: le CD dermiche, infatti, si localizzavano in corrispondenza della porzione più esterna dell'area paracorticale, al confine con i follicoli della zona "B" del linfonodo, mentre le CL si localizzavano in corrispondenza della parte più interna dell'area paracorticale medesima.

(c) La assenza di CL non risultava in grado, in maniera del tutto inaspettata, di alterare sostanzialmente l'intensità né la cinetica della ISC al DNFB⁵, mentre anche la ISC al TNCB ne risultava, analogamente, ridotta ma non assente⁶. Appariva chiaro, dunque, che le CD dermiche sono in grado di contribuire attivamente alla fase di sensibilizzazione della DAC. In alternativa, è possibile che piccole quote "libere" di aptene siano in grado di raggiungere autonomamente, attraverso le vie linfatiche afferenti, i linfonodi, dove potrebbero venire "raccolte" dalle CD linfonodali residenti, di origine non cutanea. In ulteriore alternativa, l'aptene "caricato" sulle CL e/o sulle CD dermiche potrebbe essere successivamente, una volta che tali CD abbiano raggiunto il linfonodo, "trasferito" da esse alle medesime CD linfonodali residenti. In tal senso, le CD cutanee migratorie rappresenterebbero una sorta di "sorgente di antigene", da trasferire alla popolazione dendritica linfonodale residente⁷. Tale ultima evenienza risulterebbe, tra l'altro, particolarmente preziosa allo scopo di assicurare la tolleranza immunologica periferica nei confronti di apteni nel caso della "normale" e insensibile migrazione delle CD cutanee al linfonodo in assenza di chiari segnali infiammatori.

L'accasamento cutaneo di linfociti T specifici è "plastico"

Negli ultimi anni è stato ormai definitivamente accertato che le cellule T "vergini" migrano preferenzialmente agli organi linfoidi secondari, compresi i linfonodi drenanti la cute, mentre le cellule T "effettrici" (T_{EFF}) ed "effettrici della memoria" (T_{EM}) migrano ai tessuti periferici non linfoidi, compresa la cute, sedi di fatti infiammatori. In particolare, le cellule T_{EFF} e T_{EM} dotate di tropismo cutaneo utilizzano, per l'accasamento nella cute, alcuni recettori chemochinici, quali CCR4 e/o CCR10, non-

ché, soprattutto, i ligandi per le selettine E e P, le quali ultime risultano costitutivamente espresse in corrispondenza delle venule dermiche. Appare estremamente interessante il meccanismo molecolare attraverso il quale, in corso di DAC, le cellule T_{EFF}/T_{EM} acquisiscono la capacità, una volta sensibilizzate in corrispondenza dei linfonodi drenanti la cute ad opera delle CD cutanee/linfonodali, di migrare elettivamente alla cute. A questo riguardo, è stato dimostrato che antigeni che raggiungono l'organismo attraverso la cute sono in grado di favorire la dotazione, a carico dei rispettivi linfociti sensibilizzati, in recettori di accasamento alla cute (e non ad altri organi); analogamente, tali recettori di accasamento cutaneo risultano preferibilmente indotti nel caso in cui le cellule T vengano sensibilizzate nei linfonodi drenanti la cute (e non nei linfonodi drenanti organi interni). In maniera ancora più importante, la sede di partenza (ad esempio, la cute) delle CD risulta responsabile della dotazione, a carico dei linfociti T sensibilizzati, del potenziale di accasamento specifico (ad esempio, alla cute). Appare dunque chiaro, oggi, che, in corso di fase di sensibilizzazione di DAC, le cellule T, in quanto attivate da CD "periferiche" di derivazione cutanea in corrispondenza dei linfonodi drenanti la cute, vengono dotate di recettori di accasamento specifico verso la cute (quali ligandi per selettine E e P e recettori per chemochine liberate nella cute), con conseguente opportunità di accasamento specifico nella cute, la quale risulterà pertanto sede di elicitazione della DAC medesima.

Nonostante tale modello di accasamento specifico cutaneo dei linfociti T sensibilizzati in corso di DAC sia da ritenere tuttora sostanzialmente accettabile, recenti acquisizioni sembrano metterne in dubbio la indiscutibilità, in quanto al concetto di specificità dell'accasamento T-cellulare pare oggi associarsi quello della "plasticità" di tale accasamento. Recentemente, infatti, è stato dimostrato che la destinazione dei T_{EFF}/T_{EM} verso un determinato accasamento può spesso risultare reversibile. La destinazione cutanea ovvero, rispettivamente, intestinale non è, infatti, immutabile, in quanto cellule T che siano state potenzialmente "destinate" all'intestino ovvero alla cute da parte di CD intestinali ovvero, rispettivamente, periferiche possono invece essere prontamente "riprogrammate" qualora vengano "ri-

stimolate” da CD residenti in differenti sedi linfonodali⁸. In effetti, cellule T_{EFF}/T_{EM} con potenziale di accasamento intestinale possono essere rapidamente convertite ad un accasamento cutaneo, qualora vengano ristimate da CD periferiche; al contrario, cellule T_{EFF}/T_{EM} cutanee rapidamente acquisiscono un fenotipo di accasamento intestinale, qualora vengano stimulate da CD intestinali⁹. La selettività di accasamento tissutale, dunque, sembra essere una proprietà dinamica e plastica dei linfociti T memoria. Tale plasticità, inoltre, potrebbe essere persino utilizzata a scopi terapeutici: potrebbe risultare possibile, ad esempio, “deviare” i linfociti patogeni (ad esempio cutanei) da un organo (ad esempio la cute) sede di manifestazioni autoimmunitarie (ovvero di grave DAC?) verso altri organi nei quali tali cellule si dimostrassero innocue.

Un ruolo “sottoregolatore” per le cellule di Langerhans nella DAC

Fin dalla prima dimostrazione, riportata quasi tre decenni or sono, si è quasi unanimemente ritenuto che le CL nella ISC/DAC giochino un ruolo “sopraregolatore”, in grado cioè di promuovere una risposta immunitaria attiva nei confronti di apteni. Hanno suscitato dunque notevole meraviglia tre recenti lavori nei quali tale ruolo viene fortemente discusso, se non addirittura sovvertito da quello di natura “sopraregolatrice” a uno opposto, di natura “sottoregolatrice”. Nei primi due lavori venivano utilizzati topi ingegnerizzati nei quali le CL, rese portatrici di recettori per tossina difterica, venivano transitoriamente eliminate in seguito a iniezione di tale tossina. Nel primo lavoro tali animali, pur privati di CL, riuscivano ugualmente a sviluppare una ISC, a dimostrazione che le CL non erano indispensabili per tale processo⁶. In maniera ancor più interessante, nel secondo lavoro la intensità della ISC sviluppata nei topi privati di CL risultava addirittura identica a quella dei controlli, a dimostrazione che le CL si mostravano completamente inutili per la realizzazione della ISC⁵. Perfino rivoluzionaria può definirsi la dimostrazione di un ruolo addirittura sottoregolatore per le CL nella DAC riportata nel terzo lavoro¹⁰. In questo caso, una sequenza di tossina difterica veniva introdotta nel gene “langeri-

na” contenuto in un cromosoma artificiale batterico, per cui si creava in alcuni animali un’assenza costitutiva di CL, con conseguente possibilità di osservare lo sviluppo della ISC in assenza di CL. Era così possibile mettere in evidenza che, sorprendentemente, la ISC non soltanto non risultava abrogata in assenza di CL, ma ne veniva, addirittura, intensificata, in quanto l’edema elicittivo dell’orecchio di questi animali privi di CL risultava raddoppiato in volume rispetto a quello degli animali di controllo dotati di CL. Gli autori concludono che tale intensificazione della ISC osservata in assenza di CL indica chiaramente che le CL, piuttosto che sopraregolare, “sottoregolano” la risposta immunitaria cutanea¹⁰.

Viene fatto di chiedersi, a questo riguardo, quali modalità immunologiche le CL possano esperire allo scopo di sottoregolare lo sviluppo della ISC/DAC. Certamente, le CL potrebbero condizionare la stimolazione T cellulare in senso sottoregolatore deviando la polarità T cellulare verso una risposta di tipo Th2-simile, piuttosto che Th1-simile¹⁰; in alternativa, esse potrebbero favorire lo sviluppo o l’attivazione di cellule T “regolatrici”^{10,11}. A noi pare possibile, peraltro, che le CL esercitino la loro sottoregolazione nella ISC/DAC anche più direttamente, vale a dire bloccando l’attività immunologica delle cellule T effettrici specifiche, magari addirittura esercitando citolisi nei loro riguardi. Ci pare interessante, a questo proposito, sottolineare che almeno quattro dati della letteratura dimostrano che le CD sono in grado di esercitare, nei riguardi di cellule T specifiche Fas-positivo, una sottoregolazione sostenuta da citolisi Fas-L-mediata: (a) CD spleniche Fas-L⁺ sono in grado di indurre apoptosi di cellule T Fas-positivo nel contesto di reazioni linfocitarie miste; (b) CD che sovra-esprimono Fas-L sviluppano segnali mortali nei riguardi di cellule T Fas-positivo dopo interazione antigene-specifica; (c) CD Fas-L⁺ “caricate” di antigene virale sono in grado di eliminare cellule T virus-specifiche¹²; (d) CD linfonodali Fas-L⁺ determinano apoptosi di cellule T attivate e diminuzione della generazione di cellule T effettrici¹³. I risultati di questi studi recenti sembrano, dunque, non contraddire, se non addirittura avallare, l’ipotesi, da noi già avanzata alcuni anni or sono, che le CL nell’uomo riescano, sulla base della loro capacità di esprimere, quan-

do attivate (ma non quando in riposo), la molecola Fas-L¹⁴, ad esercitare attività sottoregolatrice nella DAC^{14,15}.

Conclusioni

La DAC è una reazione infiammatoria mediata da cellule T_{EFF}/T_{EM} , che si sviluppa in corrispondenza della cute sede di contatto con apteni in soggetti sensibilizzati. Tre elementi cellulari, più che altri comunque interessati, sono indispensabili allo sviluppo della DAC: cheratinociti, CD cutanee e linfonodali, cellule T aptene-specifiche. Soprattutto questi due ultimi tipi cellulari sono oggetto degli studi attuali sulla DAC, la intensità e la durata della quale appaiono sempre più controllate dalle opposte funzioni rivestite da CD sopraregolatrici e linfociti CD8⁺ effettori da un lato e, dall'altro, da CD sottoregolatrici e linfociti CD4⁺ regolatori. In questo senso, la DAC può verosimilmente esser considerata la conseguenza di una alterazione della tolleranza immunitaria cutanea ad apteni.

I riflessi terapeutici derivanti dalle più recenti acquisizioni sulla patogenesi della DAC riguardano, pertanto, soprattutto due potenziali prospettive: (1) evitare l'arrivo alla cute di cellule T sensibilizzate antigene-specifiche, attraverso il controllo delle molecole responsabili del loro accasamento nella cute; (2) attivare le forze sottoregolatrici, sia di tipo T linfocitario che dendritico, allo scopo di limitare il più possibile l'infiammazione cutanea legata alla DAC.

Ringraziamenti: l'autore ringrazia le Dottoresse Alessandra Cardis, Silvia Santoro e Veronica Vescovi per la cortese collaborazione.

Bibliografia

1. De Panfilis G. Moderni meccanismi immunologici nella patogenesi della dermatite allergica da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 1994; 48: 145.
2. Cavani A, Albanesi C, Traidl C, et al. Effector and regulatory T cells in allergic contact dermatitis. *Trends Immunol* 2001; 22: 118.
3. De Panfilis G. CD8+ cytolytic T lymphocytes and the skin. *Exp Dermatol* 1998; 7: 121.
4. Kamath AT, Henri S, Batlye F, et al. Developmental kinetics and lifespan of dendritic cells in mouse lymphoid organs. *Blood* 2002; 100: 1734.
5. Kissenpfennig A, Henri S, Dubois B, et al. Dynamics and function of Langerhans cells diminishes but fails to abrogate contact hypersensitivity. *J Cell Biol* 2005; 169: 569.
6. Carbone FR, Belz GT, Heath WR, et al. Transfer of antigen between migrating and lymph node-resident DCs in peripheral T-cell tolerance and immunity. *Trends Immunol* 2004; 25: 655.
7. Dudda JC, Lembo A, Bachtanian E, et al. Dendritic cells govern induction and reprogramming of polarized tissue-selective homing receptor patterns of T cells: important role for soluble factors and tissue microenvironments. *Eur J Immunol* 2005; 35:1056.
8. Mora JR, Cheng G, Picarella D, et al. Reciprocal and dynamic control of CD8⁺ T cell homing by dendritic cells from skin- and gut-associated lymphoid tissues. *J Exp Med* 2005; 201: 303.
9. Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S, et al. Epidermal Langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity* 2005; 23: 611.
10. Probst HC, McCoy K, Okazaki T, et al. Resting dendritic cells induce peripheral CD8⁺ T cell tolerance through PD-1 and CTLA-4. *Nat Immunol* 2005; 6: 280.
11. Wolfe T, Asseman C, Hughes A, et al. Reduction of antiviral CD8 lymphocytes in vivo with dendritic cells expressing Fas ligand-increased survival of viral (lymphocytic choriomeningitis virus) central nervous system infection. *J Immunol* 2002; 169: 4867.
12. Legge KL, Braciale TJ. Lymph node dendritic cells control CD8+ T cell responses through regulated FasL expression. *Immunity* 2005; 23: 649.
13. De Panfilis G, Venturini M, Lavazza A, et al. The tolerogenic molecule CD95-L is expressed on the plasma membrane of human activated, but not resting, Langerhans' cells. *Exp Dermatol* 2003; 12: 692.
14. Pasolini G, Semenza D, Bozzoni G, et al. Le cellule dendritiche epidermiche esercitano attività sottoregolatrice nella dermatite allergica da contatto? *Ann Ital Dermatol Allergol*, 2001; 55: 33.

Ciclosporina nell'orticaria cronica: stato dell'arte

Nicoletta Cassano, Giulia Cesare, Vasiliki Tsapoga e Gino Antonio Vena

Riassunto. L'uso di ciclosporina A (CsA) è ormai consolidato nella psoriasi e nella dermatite atopica, patologie in cui è approvato, ma ha un ruolo importante anche in altre malattie cutanee refrattarie ad altre terapie convenzionali come, ad esempio, l'orticaria cronica (OC). Infatti, numerosi studi in aperto hanno evidenziato l'efficacia e la tollerabilità di CsA in forme di OC di natura apparentemente idiopatica, caratterizzate da notevole gravità dei sintomi e resistenza alla terapia antistaminica. La superiorità di CsA rispetto a placebo in queste forme di OC è stata anche confermata da due studi controllati randomizzati, che hanno valutato l'attività del farmaco sia nella vecchia formulazione sia in quella nuova in microemulsione. Numerose evidenze suggeriscono alcune delle possibili modalità d'azione di CsA nell'OC, legate non soltanto agli effetti immunomodulanti ma anche ad effetti intrinseci antinfiammatori, come quelli diretti nei confronti di mastociti e basofili.

Parole chiave: ciclosporina A, orticaria cronica, autoimmunità, trattamento, meccanismo d'azione.

Summary. *Cyclosporin in chronic urticaria: state of the art.* The use of cyclosporin A (CsA) is well established in psoriasis and atopic dermatitis, for which it is currently approved, but it also has an important role in other diseases, such as chronic urticaria (CU), which are refractory to standard traditional treatments. In fact, several open-labelled studies have shown the efficacy and tolerability of CsA in cases of CU with an unknown etiology and characterized by severe symptoms which were poorly controlled by conventional treatment with systemic H1-receptor antagonists. The effectiveness of CsA over the placebo in these forms of CU has been confirmed by the results of two randomized controlled trials performed with either the old formulation of CsA, or the new oral microemulsion. The rational basis for the use of CsA in severe refractory CU is provided by a lot of evidences which suggest that the possible mode of action is linked not only to the immunomodulating activity but also to intrinsic anti-inflammatory effects, including those directly induced on mast cells and basophils.

Key words: cyclosporin A, chronic urticaria, autoimmunity, treatment, mechanism of action.

Introduzione

L'orticaria cronica (OC) è caratterizzata dalla presenza continuo-ricorrente, per più di 6 settimane, di pomfi, lesioni eritemato-edematose tipicamente pruriginose e fugaci, che insorgono in maniera spontanea in assenza di correlazione con stimoli di tipo fisico. A differenza di quanto accade nell'orticaria acuta, la formulazione di una diagnosi eziologica nell'OC è alquanto difficile e frustrante, risultando infruttuosa nella maggior parte dei casi, anche dopo aver fatto ricorso ad indagini di laboratorio approfondite e a largo spettro nel tentativo di ricercarne i fattori causali¹⁻⁴. Non a caso le recenti linee guida EAACI/GA2LEN/EDF^{5,6} parlano genericamente

di OC, abbandonando l'ulteriore distinzione in forme idiopatiche e sottointendendo così che l'OC per sua stessa definizione presenta un'eziologia apparentemente ignota nella maggior parte dei casi.

A partire dal 1993 si sono accumulate sempre più evidenze a favore della possibile natura autoimmunitaria dell'OC^{7,8}, per lo meno in un sottogruppo di pazienti variabile fino a circa il 50%, a seguito dell'individuazione di autoanticorpi funzionali, capaci cioè di indurre il rilascio di istamina, diretti contro epitopi della subunità alfa del recettore ad alta affinità per le IgE (FcεRIα) e meno frequentemente contro le IgE. Gli anticorpi anti-FcεRIα funzionalmente attivi appartengono agli isotipi IgG1 ed IgG3, attivanti

il complemento; gli anticorpi anti-IgE appaiono invece alquanto eterogenei in termini di isotipo e funzionalità. Le metodiche usate per identificare l'OC autoimmune comprendono il test cutaneo con siero autologo (TCSA), ed il test di rilascio di istamina da basofili o mastociti. Il TCSA in realtà deve essere considerato semplicemente come un test di screening, atto soltanto al riconoscimento di forme autoreattive di OC⁹, ovvero legate alla presenza di "histamine-releasing factors" circolanti di vario tipo e non necessariamente di autoanticorpi funzionali^{5,9,10}. Questo significa, pertanto, che un'OC associata a TCSA positivo non necessariamente deve essere etichettata come un'OC autoimmune.

Non sussistono sostanziali differenze da un punto di vista clinico ed istologico tra OC autoimmune ed OC non autoimmune. Nei casi con presenza di autoanticorpi funzionali rispetto alle forme di OC comune, si registrano tuttavia una maggiore gravità dei sintomi ed una più alta frequenza di malattie autoimmuni concomitanti, insieme ad una tendenza alla riduzione della conta dei basofili circolanti e della loro "releasability"^{11,12}, sebbene queste caratteristiche non forniscano un ausilio utile per la diagnosi di OC autoimmune.

Pur riconoscendo l'importante valore scientifico di tutte queste osservazioni, restano tuttora poco chiari alcuni aspetti circa la reale rilevanza degli autoanticorpi funzionali e l'utilità pratica, in senso prognostico e terapeutico, che può derivare dalla loro individuazione nell'OC. Ad esempio, manca un modello animale che riproduca in maniera inequivocabile i meccanismi autoimmuni ritenuti operanti nell'OC, che è invece disponibile per altre malattie autoimmuni⁸. Non da ultimo, fa riflettere il carattere "transitorio" della presunta autoimmunità dell'OC, tenuto conto del fatto che in gran parte dei casi si registra nel tempo la remissione stabile dei sintomi, spontanea o indotta da terapia¹³.

Meccanismo d'azione di ciclosporina nell'orticaria cronica

Ciclosporina A (CsA) è un undecapeptide ciclico lipofilo, isolato dal fungo *Tolypocladium inflatum* Gams. L'attività inibitoria nei confronti dei linfociti fu dimostrata circa 30 anni fa portando allo sviluppo clinico del farmaco nella prevenzione del rigetto del trapianto e di lì a

poco in numerose malattie immuno-mediate. La scoperta casuale dell'efficacia di CsA nella psoriasi ebbe un impatto rivoluzionario sulle acquisizioni patogenetiche a quel tempo esistenti, apportando una prova indiretta del ruolo cruciale del sistema immune in questa malattia. Da allora, sono stati compiuti numerosi progressi nella conoscenza del meccanismo d'azione di CsA, che giustificano l'impiego del farmaco non solo nelle patologie cutanee in cui è stato approvato, psoriasi e dermatite atopica, ma anche in tante altre malattie, inclusa l'OC, in cui il farmaco viene usato off-label. L'azione immunomodulante di CsA è principalmente legata all'inibizione, dopo legame con la proteina citoplasmatica ciclofilina, della calcineurina, una fosfatasi dipendente da calcio e calmodulina che causa defosforilazione e quindi attivazione del fattore di trascrizione nuclear factor of activated T cells (NFAT) che, traslocando nel nucleo, induce la trascrizione dei geni dell'interleuchina (IL)-2 e di altre citochine. Il blocco di IL-2 è l'aspetto più rilevante del meccanismo di CsA poiché questa citochina è il più importante fattore di stimolo per i linfociti T helper, ma è anche responsabile dell'attivazione di cellule T regolatorie, cellule NK e monociti¹⁴. Negli anni si è poi scoperto che lo spettro d'azione di CsA annovera numerosi altri effetti immunomodulanti ed antinfiammatori. D'altra parte, è oggi noto che, CsA, interferendo con NFAT o con altri target cellulari, come JNK e p38, può modulare la secrezione di varie citochine proinfiammatorie^{14,15}. Inoltre, il segnale intracellulare dipendente da calcineurina e NFAT è attivo in altre linee cellulari, incluse le mastcellule¹⁶, che sono cellule effettrici di fondamentale importanza nella patogenesi dell'OC.

Il possibile intervento di meccanismi autoimmunitari nell'OC ha fornito una plausibile base razionale per l'uso di CsA, così come di altre terapie alternative potenzialmente in grado di interferire con l'attività degli autoanticorpi funzionali⁶. Tuttavia, aspetti farmacodinamici di CsA, altrettanto rilevanti, coinvolgono mastcellule e basofili. La capacità di CsA di bloccare il rilascio di istamina fu ben caratterizzata già nella metà degli anni '80¹⁷ ed è stata confermata in successive occasioni. In particolare, numerose evidenze hanno dimostrato che CsA inibisce l'attivazione e la degranolazione delle cellule FcεRI-positive e la liberazione da queste cellule di istamina, mediatori neoformati e citochi-

ne e che il farmaco è in grado di modulare la proliferazione dei mastociti¹⁸⁻²³.

Più recentemente, l'inibizione dell'istamino-liberazione indotta da CsA è stata dimostrata usando basofili stimolati dal siero di pazienti con OC autoimmune, contenente autoanticorpi funzionali anti-FcεRIα²⁴. Quest'azione di CsA appare condivisa da un altro inibitore della calcineurina, ovvero ascomicina, ma non da metotrexato, difenidramina o idrossizina. Sembra inoltre che gli inibitori della calcineurina siano attivi nel bloccare il rilascio di istamina secondario all'innescamento del segnale intracellulare da parte del cross-linking al recettore delle IgE, ma non il rilascio di istamina che si verifica dopo stimolazione del recettore di C5a. Inoltre, un altro studio ha mostrato che CsA blocca l'attivazione dei basofili, definita dall'espressione della molecola di superficie CD63, indotta dal siero di pazienti con OC e TCSA positivo²⁵. Il blocco dell'attività istamino-liberatrice del siero in pazienti con OC autoimmune dimostrato mediante test funzionali *in vitro* trova una conferma *in vivo* nella diminuzione della risposta al TCSA dopo trattamento con CsA²⁶. Altri effetti antinfiammatori di CsA possono contribuire al controllo del network infiammatorio dell'OC, come ad esempio l'inibizione dell'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale e la sottoregolazione dell'attivazione e del reclutamento tissutale dei granulociti eosinofili e neutrofilii²⁷⁻²⁹, fenomeni che intervengono nella late-phase reaction dell'OC.

Pertanto, a prescindere dall'effetto immunomodulante, la CsA presenta un'addizionale attività antinfiammatoria ed antiallergica intrinseca, che risulta almeno in parte indipendente dall'azione sui linfociti T. L'effetto diretto sulle cellule FcεRI-positivo è d'altronde suggerito dalla rapida inibizione dell'esocitosi *in vitro*¹⁸ e clinicamente dal rapido controllo del prurito³⁰.

Esperienza clinica

L'OC può rappresentare una malattia molto invalidante per il paziente a causa della persistenza dei sintomi e dell'imprevedibilità del decorso, con influenze marcate sulla qualità della vita. Il trattamento dell'OC, nell'impossibilità di attuare una prevenzione specifica, è limitato ad un approccio sintomatico, che si avvale dell'uso degli antistaminici anti-H1 come prima scelta

(livello di evidenza 1⁺⁺, grado di raccomandazione A)⁶. Sfortunatamente, in alcuni casi, questi farmaci non riescono a garantire una completa remissione dei sintomi o comunque si rivelano insufficienti nel consentire il controllo della sintomatologia.

In pazienti con OC resistente agli antistaminici al dosaggio comunemente utilizzato nella pratica clinica, si può prendere in considerazione l'uso di dosi di anti-H1 superiori rispetto a quelle raccomandate dalle ditte produttrici (grado di raccomandazione C)⁶, per lo meno con i farmaci di nuova generazione che presentano un profilo di sicurezza ottimale anche quando sovradosati.

I corticosteroidi sistemici, i quali svolgono un ruolo importante nell'orticaria acuta grave, non possono essere ritenuti idonei nella gestione dell'OC per il rischio di effetti collaterali associati a terapie prolungate e di esacerbazione dei sintomi dopo la sospensione.

Le difficoltà riguardo alla gestione delle forme refrattarie e gravi di OC hanno spinto ad una costante ricerca di strategie terapeutiche alternative. Per gran parte di questi farmaci, il cui uso è off-label nell'OC, esistono segnalazioni di efficacia desunte da casi isolati o da studi in aperto su piccole casistiche che quindi non permettono di estrapolare dati conclusivi (grado di raccomandazione D). Tra i possibili trattamenti alternativi, CsA ha suscitato un considerevole interesse ed è l'unico tipo di trattamento non convenzionale dell'OC che ha ricevuto un grado di raccomandazione C nelle linee guida europee EAACI/GA2LEN/EDF⁶.

La prima segnalazione relativa all'uso di CsA nell'OC risale al 1991, quando Fradin *et al*³¹ trattarono 3 pazienti con OC con una dose giornaliera di ciclosporina di 6 mg/kg. Essi dimostrarono l'efficacia del trattamento, ma l'utilizzo di questo dosaggio era associato a rilevanti reazioni avverse. Successivamente altri studi in aperto su piccole casistiche (una lista dei quali è riportata nella tabella I) hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di CsA in pazienti con OC grave non controllata da terapia convenzionale antistaminica³²⁻³⁹. In sintesi, in queste esperienze CsA è stata somministrata al dosaggio giornaliero massimo di 5 mg/kg, secondo differenti regimi terapeutici e modalità (trattamento continuo o intermittente, con dose costante o ridotta gradualmente), da sola o in associazione con antistaminici. In maniera unanime, questi studi hanno di-

Tabella I - Principali studi clinici in aperto con CsA nell'OC.

Pazienti (No.)	Dose di CsA e schema di trattamento	Riferimento bibliografico
12	2,5-3,5 mg/kg/die per 4 settimane	32
8 (7 con angioedema)	- 5 mg/kg/die per 20 giorni - 5 mg/kg/die a giorni alterni per 20 giorni e successiva riduzione graduale della frequenza di somministrazione settimanale ogni 3 settimane	33
20	- 5 mg/kg/die per 7 giorni - 5 mg/kg/die in associazione a ketotifene 2 mg/die (10 pazienti) o cetirizina 10 mg/die (10 pazienti) per 7 giorni - ketotifene o cetirizina per 20 giorni	34
25 (TCSA+ o TCSA-)	- 3 mg/kg/die per 6 settimane - 2 mg/kg/die per 3 settimane - 1 mg/kg/die per 3 settimane	35
15	- 5 mg/kg/die per 1 settimana - 3,5 mg/kg/die per 1 settimana - 2,5 mg/kg/die per 1 settimana	36
10	5 mg/kg/die per 8 settimane	37
40 (TCSA+)	- 5 mg/kg/die per 8 settimane (prime 2 settimane in doppio cieco <i>versus</i> cetirizina 10 mg/die) - 4 mg/kg/die per altre 8 settimane	38
20 (TCSA+)	4 mg/kg/die per 4 o 8 settimane	39

TCSA+ = con reazione positiva al test cutaneo con siero autologo;
TCSA - = con reazione negativa al test cutaneo con siero autologo.

mostrato l'efficacia di CsA in una percentuale considerevole di pazienti con tendenza ad un effetto terapeutico dose-dipendente e con un rapido controllo della sintomatologia pruriginosa. Uno studio attuato in pazienti affetti da OC con TCSA positivo o negativo ha dimostrato che l'efficacia di CsA non è correlata alla reazione positiva al test³⁵.

La nostra esperienza cumulativa nel lungo termine^{30,40} ha dimostrato che dopo la sospensione del trattamento con CsA si assiste ad una remissione completa in circa un terzo dei casi e ad un miglioramento significativo in un altro terzo dei pazienti trattati. Spesso le recidive sono contraddistinte da un'intensità dei sintomi decisamente inferiore rispetto a quella basale, tale cioè da poter risultare sensibile alla terapia antistaminica, precedentemente rivelatasi inefficace.

Come accade anche per il trattamento di altre dermatosi con CsA o altri immunomodulatori sistemici, il ricorso a questo tipo di trattamento è fortemente condizionato dall'esperienza del medico prescrittore e da un'accurata selezione dei pazienti. Per quanto concerne que-

st'ultimo punto, un aspetto peculiare è rappresentato dalla presenza di fattori causali o concausali non identificati nell'iter diagnostico dell'OC che potrebbe compromettere la risposta a CsA, in quanto l'attività del farmaco può essere fortemente ridotta in assenza di una prevenzione concomitante, come ci ha insegnato l'esperienza accumulata con l'uso degli immunomodulatori nella dermatite atopica e nella dermatite da contatto⁴⁰.

Il primo studio randomizzato controllato nei confronti di placebo, in doppio cieco, è stato eseguito in 30 pazienti con OC grave e reazione positiva al TCSA somministrando la vecchia formulazione di CsA (Sandimmun®), alla dose di 4 mg/kg, in unica somministrazione giornaliera, per 4 settimane²⁶. Inoltre, CsA è stata continuata per altre 4 settimane in una fase di estensione in aperto nei pazienti che erano risultati non responsivi alla fase del trattamento in doppio cieco. Tutti i pazienti ricevettero cetirizina 20 mg/die durante il periodo di studio e furono seguiti per altre 20 settimane o fino alla recidiva. La superiorità di CsA rispetto al placebo in termini di riduzione del punteggio di attività dell'ortica-

ria raggiunte la significatività statistica già alla 4^a settimana, quando la risposta clinica fu osservata in 8 dei 19 pazienti in trattamento attivo, ed in nessun paziente del gruppo placebo. Nella fase di estensione, 17 pazienti non-responder (7 randomizzati a ciclosporina e 10 a placebo) furono trattati con CsA in aperto e dopo 4 settimane si ottenne un miglioramento in 11 di questi. Il 26% dei pazienti responsivi mantenne la remissione dopo l'interruzione del trattamento.

Sono stati recentemente pubblicati anche i risultati di uno studio multicentrico italiano⁴¹, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità della nuova formulazione in microemulsione (Sandimmun Neoral®). Ulteriore obiettivo di questo studio era quello di ottenere informazioni circa il dosaggio ottimale di CsA e la durata della terapia nell'OC.

Sono stati reclutati 99 pazienti adulti con OC grave, con sintomi persistenti malgrado il trattamento con cetirizina (10 mg/die), randomizzati a 3 differenti gruppi di trattamento: CsA per 16 settimane, CsA per 8 settimane seguite da placebo per altre 8 settimane, placebo per 16 settimane. In tutti i gruppi, si è proseguita la somministrazione di cetirizina (10 mg/die) durante le 16 settimane dello studio. Il dosaggio giornaliero di CsA era pari a 5 mg/kg nelle prime 2 settimane, 4 mg/kg nelle successive 2 settimane e 3 mg/kg fino alla fine del periodo di trattamento attivo. La tollerabilità del trattamento è risultata nel complesso buona. L'effetto della CsA sui segni e sintomi dell'OC si è verificato già nella prima settimana; entrambi i regimi con CsA sono risultati parimenti efficaci se confrontati al placebo. La risposta sui sintomi e segni coincideva con il miglioramento dei punteggi riferiti alla qualità della vita. Tuttavia, dopo la sospensione della terapia, le recidive si sono verificate più frequentemente nel gruppo trattato per 8 settimane (8 su 33 pazienti) rispetto ai pazienti trattati per 16 settimane (3 su 31). Questi risultati, in disaccordo con quelli di un precedente studio in aperto³⁹, sembrano invece confermare l'opinione di altri Autori⁴² i quali, sulla base di esperienze sporadiche, ritengono che una maggiore durata del trattamento con CsA possa minimizzare il rischio di recidiva. Gli stessi Autori⁴³ hanno recentemente pubblicato i dati relativi al trattamento prolungato (11,6 anni \pm 4 anni) con CsA (2-3 mg/kg/die) in 6 pazienti con OC grave. Cinque di questi pazienti avevano ottenuto un buon con-

trollo della sintomatologia, in assenza di terapie aggiuntive, mentre solo ad un paziente fu necessario aggiungere 5-10 mg di prednisone a CsA. Soltanto in 2 pazienti si osservò la comparsa di lieve irsutismo, un paziente lamentò sintomi suggestivi di una neuropatia periferica ed un altro lieve diarrea. Sebbene i dati di sicurezza di quest'ultima esperienza appaiano alquanto rassicuranti, non riteniamo comunque opportuno raccomandare tempi di trattamento eccessivamente prolungati con CsA nell'OC, così come in altre patologie dermatologiche.

Bibliografia

- Burrall BA, Halpern GM, Huntley AC. Chronic urticaria. *West J Med* 1990; 152: 268.
- Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306.
- Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 147.
- Tosoni C, Cinquini M. Diagnostic and therapeutic iter in chronic urticaria patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 265.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465.
- Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154: 813.
- Maurer M, Metz M, Magerl M, et al. Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria. *Hautarzt* 2004; 55: 350.
- Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, et al. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 35.
- Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al. Anti-Fc ϵ RI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 651.
- Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc ϵ RI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 443.
- Cassano N, Galeazzi M, De Pità O, et al. Sindrome orticaria-angioedema, autoimmunità e malattie del connettivo. *Progr Reumatol* 2002; 3: 312.
- Griffiths CE, Katsambas A, Dijkman BA, et al. Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006; 155 (Suppl 2): 1.
- Matsuda S, Koyasu S. Regulation of MAPK signaling pathways through immunophilin-ligand complex. *Curr Top Med Chem* 2003; 3: 1358.
- Pessler F, Dai L, Cron RQ, et al. NFAT transcription factors: new players in the pathogenesis of inflammatory arthropathies? *Autoimmun Rev* 2006; 5: 106.
- Pedersen C, Permin H, Stahl Skov P, et al. Inhibitory effect of cyclosporin A on histamine release from human leukocytes and rat mast cells. *Allergy* 1985; 40: 103.
- Cirillo R, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Cyclosporin A inhibits mediator release from human Fc epsilon RI+ cells by interacting with cyclophilin. *Int Arch Allergy Appl*

- Immunol 1991; 94: 76.
19. Hatfield SM, Roehm NW. Cyclosporine and FK506 inhibition of murine mast cell cytokine production. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 680.
 20. Toyota N, Hashimoto Y, Matsuo S, et al. Effects of FK506 and cyclosporin A on proliferation, histamine release and phenotype of murine mast cells. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 474.
 21. Toyoda M, Morohashi M. Morphological assessment of the effects of cyclosporin A on mast cell-nerve relationship in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 321.
 22. Plath KE, Grabbe J, Gibbs BF. Calcineurin antagonists differentially affect mediator secretion, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases from immunologically activated human basophils. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 342.
 23. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, et al. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007 (in stampa).
 24. Marsland AM, Soundararajan S, Joseph K, et al. Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 554.
 25. Frezzolini A, Provini A, Teofoli P, et al. Serum-induced basophil CD63 expression by means of a tricolour flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy* 2006; 61: 1071.
 26. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365.
 27. Khan LN, Kon OM, Macfarlane AJ, et al. Attenuation of the allergen-induced late asthmatic reaction by cyclosporin A is associated with inhibition of bronchial eosinophils, interleukin-5, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, and eotaxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1377.
 28. Spisani S, Fabbri E, Muccinelli M, et al. Inhibition of neutrophil responses by cyclosporin A: an insight into molecular mechanisms. *Rheumatology* 2001; 40: 794.
 29. Markovic S, Raab M, Daxecker H, et al. In vitro effects of cyclosporin A on the expression of adhesion molecules on human umbilical vein endothelial cells. *Clin Chim Acta* 2002; 316: 25.
 30. Vena GA, Cassano N, Mastrolonardo M. The mechanism of action of cyclosporin A in the treatment of chronic urticaria. *Sem Clin Immunol* 1997; 13: 21.
 31. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, et al. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065.
 32. Barlow RJ, Kobza Black A, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 273.
 33. Vena GA, Curatoli G, Fiordalisi F, et al. La ciclosporina A nel trattamento dell'orticaria cronica idiopatica severa: studio clinico su otto casi. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1993; 8: 309.
 34. Curatoli G, D'Argento V, Fiordalisi F, et al. Trattamento dell'orticaria cronica: cetotifene versus cetirizina in schema sequenziale con ciclosporina A. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1996; 11: 113.
 35. Toubi E, Blant A, Kessel A, et al. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312.
 36. Ilter N, Gurer MA, Akkoca MA. Short-term oral cyclosporine for chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 67.
 37. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 205.
 38. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 285.
 39. Baskan EB, Tunali S, Turker T, et al. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 164.
 40. Cassano N, D'Argento V, Vena GA. Cyclosporin A in chronic idiopathic urticaria: an update. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002; 15 (Suppl. Jan-Apr): 13.
 41. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705.
 42. Toubi E, Bamberger E, Kessel A. Prolonged cyclosporin-A treatment for severe chronic urticaria. *Allergy* 2003; 58: 535.
 43. Kessel A, Toubi E. Extended cyclosporine-A-treatment for severe chronic urticaria. *Harefuah* 2006; 145: 411.

Allergia da contatto ai componenti di una “serie integrativa profumi” in pazienti con dermatite eczematosa

Caterina Foti¹, Elda De Leo¹, Maria Luisa Pepe¹, Donatella Schena², Massimo Gola³, Simonetta Giorgini³, Stefania Seidenari⁴, Francesca Giusti⁴, Paolo Daniele Pigatto⁵, Antonio Cristaudo⁶, Luca Stingeni⁷ e Paolo Lisi⁷

Riassunto. *Introduzione:* i profumi sono una frequente causa di dermatite allergica da contatto (DAC). Per la diagnosi di DAC con profumi si utilizza profumi mix (PM). Esso consente di identificare il 70-80% dei pazienti allergici ai profumi, ma gli 8 componenti che lo costituiscono non permettono di rilevare l'allergia alle centinaia di essenze profumate, naturali o sintetiche, presenti nei profumi o nei prodotti profumati. *Obiettivo:* scopo del seguente studio è valutare la frequenza delle reazioni allergiche ad alcune essenze profumate non presenti in PM, ma riportate in letteratura come responsabili di allergia da contatto, calcolando la loro concordanza con le reazioni a PM. *Materiali e metodi:* sono stati arruolati 292 soggetti affetti da dermatite eczematosa che riferivano, all'anamnesi, intolleranza ai profumi e/o comparsa di lesioni eczematose in sedi tipicamente colpite dalla DAC con profumi (collo, polso, volto). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test. Oltre agli apteni della serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale) che include PM additivato con sorbitan sesquioleato e balsamo del Perù (BP), è stata testata in vaselina una “Serie integrativa profumi” costituita da 14 essenze profumate. *Risultati:* dallo studio è emerso che, dei 292 soggetti, 195 hanno presentato positività a PM e/o BP, mentre 116, 24 dei quali negativi a PM e/o BP, sono risultati positivi ad una o più essenze profumate della “Serie integrativa profumi”. Lessenza risultata più spesso positiva è olio di ylang-ylang; seguono lyral, olio di narciso assoluto, aldeide alfa-esil-cinnamica, gelsomino assoluto, farnesolo, citrale. *Conclusioni:* il nostro studio conferma che una mancata positività a PM non esclude una sensibilizzazione ai profumi. Da quanto riportato emerge l'importanza di testare, nei soggetti con intolleranza ai profumi e in aggiunta alle essenze profumate già contenute in PM, anche lyral, olio di ylang-ylang e narciso assoluto.

Parole chiave: profumi, dermatite allergica da contatto, balsamo del Perù, profumi mix, patch test.

Summary. *Allergic contact dermatitis to the components of an “additional fragrance series” in patients with an eczematous rash. Introduction:* fragrances are a frequent cause of allergic contact dermatitis (ACD). Fragrance mix (FM) is used to screen fragrance allergy. It allows us to identify the 70-80% of patients allergic to fragrances, but the eight individual essences contained in this mixture are not able to identify allergies to the hundreds of fragrances, natural or synthetic, contained in perfumes or sweet-smelling products. *Objective:* the aim of this study is to evaluate the frequency of allergic reactions to some fragrances that are not included in FM, but that are reported in the literature as being responsible for ACD, by considering their concurrence with the reactions to FM. *Materials and methods:* 292 patients with eczematous dermatitis were studied. They showed intolerance to fragrances and/or eczematous lesions on the neck, the wrist and the face, regions typically affected by ACD from fragrances. The patients were patch tested with the SIDAPA standard series that contains FM and balsam of Perù (BP), and with an “integrative fragrances series” that contains 14 essences tested in petrolatum. *Results:* reactions to FM and/or BP occurred in 195 out of 292 subjects, while 116 patients, 24 of which were negative to FM and/or BP, showed a positive reaction to one or more essences of the “integrative fragrances series”. The most frequent positive reactions were to ylang-ylang oil, followed by lyral, pure narcissus oil, alfa-hexyl-cinnamic aldehyde, pure jasmine, farnesol, and citral. *Conclusions:* our study confirms that a negative reaction to FM cannot exclude a sensitization to fragrances. It was shown that in the patients with an intolerance to fragrances, it is important to also test for ylang-ylang oil, lyral and pure narcissus oil in addition to the eight individual essences contained in FM.

Key words: fragrances, allergic contact dermatitis, balsam of Perù, fragrance mix, patch test.

¹Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina interna, Immunologia e Malattie infettive, Università di Bari; ²U.O. di Clinica dermatologica, Università di Verona; ³U.O. di Dermatologia allergologica, Dipartimento di Scienze dermatologiche, Università di Firenze; ⁴Clinica dermatologica, Università di Modena e Reggio Emilia; ⁵Istituto di Scienze dermatologiche, IRCSS, Università di Milano; ⁶Istituto dermatologico San Galliciano, IFO, IRCSS, Roma; ⁷Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia.

Prof. ssa Caterina Foti, Sezione di Dermatologia, Università di Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (e-mail: c.foti@dermatologia.uniba.it).
Accettato per la pubblicazione il 19 marzo 2007.

Introduzione

I profumi sono una frequente causa di dermatite allergica da contatto (DAC). Ciò è dovuto all'elevata capacità sensibilizzante di alcune essenze profumate, oltre che alla loro diffusione ubiquitaria.

Per la diagnosi di allergia ai profumi si utilizza profumi mix¹ (PM), che risulta costituito da 8 componenti²: eugenolo, isoeugenolo, oak moss, geraniolo, idrossicitronellale, aldeide alfa-amil-cinnamica, alcol cinnamico, aldeide cinnamica. Formulato inizialmente alla concentrazione del 16% in vaselina, con ogni costituente presente in concentrazione del 2%, PM era però responsabile di reazioni irritative; in considerazione di ciò, la concentrazione dei vari costituenti del mix è stata ridotta all'1% e quella totale all'8%³.

In Europa, le reazioni positive a PM in pazienti consecutivamente testati per eczema da contatto oscillano dal 4% all'11% (a seconda della nazione considerata)⁴. Secondo quanto evidenziato da un'indagine epidemiologica condotta da GIRDCA (Gruppo Italiano di Ricerca sulle Dermatiti da Contatto e Ambientali) in Italia nel periodo compreso tra il 1994 e il 1998, la frequenza delle reazioni allergiche ai profumi è risultata pari al 7,1%⁵.

Il numero di reazioni positive a PM è aumentato negli ultimi anni. Tale fenomeno può essere attribuito ad una maggiore esposizione ai profumi nella popolazione generale e ad una maggiore accuratezza diagnostica di PM. Esso, infatti, è stato additivato con un emulsionante, sorbitan sesquioleato, che aumenta la penetrazione delle varie molecole incrementando, di conseguenza, la sensibilità del test⁶.

PM consente di identificare il 70-80% dei pazienti allergici ai profumi⁷, ma gli 8 componenti che lo costituiscono non permettono di rilevare l'allergia alle centinaia di essenze profumate, naturali o sintetiche, presenti nei profumi o nei prodotti profumati⁸. In passato si riteneva che balsamo del Perù (BP), una naturale miscela di essenze aromatiche derivata da un albero presente nell'America centrale, fosse un marker importante per diagnosticare l'allergia ai profumi. Oggi, invece, è noto che la positività esclusiva a tale sostanza è scarsamente rilevante per l'allergia ai profumi, mentre la positività contemporanea a BP e PM è da collegarsi al fatto che alcuni profumi come al-

deide cinnamica, alcol cinnamico ed eugenolo sono presenti in entrambi⁹.

Scopo del seguente studio è stato quello di calcolare la frequenza delle reazioni allergiche ad alcune essenze profumate non presenti in PM, ma riportate in letteratura come responsabili di allergie, valutando la loro concordanza con le reazioni a PM e/o a BP.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra maggio 2004 e dicembre 2005, in 7 centri italiani di Dermatologia allergologica (Bari, Firenze, Milano, Modena, Perugia, Roma San Gallicano, Verona), sono stati arruolati 292 soggetti (191 di sesso femminile e 101 di sesso maschile), di età compresa tra 8 e 81 anni (età media di 69 anni). Si trattava di soggetti affetti da dermatite eczematosa che riferivano, all'anamnesi, intolleranza ai profumi e/o comparsa di lesioni eczematose in sedi tipicamente colpite dalla DAC con profumi (collo, polso, volto)^{10,11}.

E' stata effettuata, per ogni paziente, un'accurata anamnesi, volta soprattutto ad individuare i prodotti più frequentemente responsabili di effetti indesiderati; sono stati anche registrati i prodotti contenenti profumi utilizzati da ciascun paziente.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test, eseguito e valutato secondo le linee guida GIRDCA adottate da SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia allergologica, professionale e ambientale)¹². Oltre agli allergeni della serie standard SIDAPA che include PM additivato con sorbitan sesquioleato e BP, è stata testata in vaselina una "Serie integrativa profumi" costituita da 14 essenze profumate: citrale 2%, lyral 5%, aldeide alfa-esil-cinnamica 2%, alfa-damascone 1%, olio di spearmint 2%, olio di sandalo 2%, farnesolo 5%, linalolo 5%, benzil salicilato 2%, cananga oil (olio di ylang-ylang) 5%, gelsomino assoluto 2%, citronello 2%, olio di lemongrass 2% e olio di narciso assoluto 2% (FIRMA, Firenze, Italia).

Risultati

Dallo studio è emerso che, dei 292 soggetti, 195 (66,8%) hanno presentato positività a PM e/o BP. In particolare, 109 (37,3%) sono risultati

positivi a PM, 31 (10,6%) a BP e 55 (18,9%) sia a PM che a BP

Reazioni positive a una o più essenze profumate della "Serie integrativa profumi" sono state osservate in 116 pazienti (39,7%) e in particolare in 92 dei 195 (47,2%) positivi a PM e/o BP e in 24 dei 97 (24,7%) negativi (tabella I).

Nella tabella II sono stati riportati il numero e le percentuali di reazioni positive riscontrate per ciascuna essenza della "Serie integrativa profumi", suddividendole anche tra pazienti risultati positivi a PM e/o a BP e quelli risultati negativi.

L'essenza per la quale si è riscontrato il maggior numero di risposte positive è olio di ylang-ylang; seguono lyral, olio di narciso assoluto, aldeide alfa-esil-cinnamica, gelsomino assoluto, farnesolo, citrale. Tutte le altre essenze profumate sono risultate positive in una percentuale di pazienti inferiore al 3,4 %.

La distribuzione delle reazioni positive osservate (PM, BP e/o apteni della "Serie integrativa profumi") in rapporto al sesso dei pa-

zienti, alle sedi di localizzazione della dermatite eczematosa e all'anamnesi positiva per atopìa è evidenziata dalla tabella III.

Discussione

Dallo studio è emerso che, dei 292 soggetti arruolati, 219 (133 di sesso femminile e 86 di sesso maschile) risultavano positivi a PM e/o BP e/o a una o più essenze profumate della "Serie integrativa profumi". I suddetti 219 soggetti riferivano e/o presentavano lesioni eczematose. Le sedi più frequentemente colpite erano volto (33,8%), ascelle (17,8%), collo (16,9%) e polsi (7,8%), regioni tipicamente colpite dalla DAC con profumi, oltre che mani (37,4%), tronco (12,8%), arti inferiori (9,1%) e arti superiori (8,7%).

Il 28,3% dei 219 pazienti precedentemente citati, inoltre, presentava anamnesi positiva per asma e/o rinite allergica personale. Questo dato è stato confrontato con la prevalenza

Tabella I - Risultati del patch test con "Serie integrativa profumi" nei 292 pazienti esaminati.

Pazienti testati	Pazienti PM* e/o BP** positivi	Pazienti PM* e/o BP** negativi	Pazienti totali
Pazienti positivi ad una o più essenze profumate	92	24	116
Pazienti negativi a essenze profumate	103	73	176
Pazienti totali	195	97	292

* PM: profumi mix; ** BP: balsamo del Perù

Tabella II - Reazioni positive alle singole essenze profumate della "Serie integrativa profumi" nell'intero campione (292 pazienti).

Essenze testate	Reazioni positive		PM* e/o BM** positivi %	PM* e/o BP** negativi No.
	No.	%		
Cananga oil (olio ylang-ylang)	43	14,7	38	5
Lyral	24	8,2	14	10
Olio di narciso assoluto	22	7,5	18	4
Aldeide α -esil-cinnamica	15	5,1	13	2
Citrale	10	3,4	9	1
Farnesolo	10	3,4	9	1
Gelsomino assoluto	10	3,4	7	3
Olio di lemongrass	8	2,7	6	2
Benzil salicilato	7	2,4	5	2
α -Damascone	7	2,4	4	3
Olio di sandalo	7	2,4	6	1
Olio di spearmint	7	2,4	5	2
Citronellolo	6	2,1	4	2
Linalolo	4	1,4	3	1

* PM: profumi mix; ** BP: balsamo del Perù

Tabella III - Risultati dei patch test e parametri clinici presi in considerazione nei 219 pazienti con reazione positiva a PM, BP e/o una o più essenze profumate della "Serie integrativa profumi".

Parametri clinici	Patch test positivi	
	No.	%
<i>Sesso</i>		
Maschi	86	39,3
Femmine	133	60,7
<i>Localizzazione</i>		
Mani	82	37,4
Polsi	17	7,8
Avambracci	25	11,4
Gomiti	4	1,8
Braccia	7	3,5
Arti superiori (diffusamente)	19	8,7
Ascelle	39	17,8
Cuoio capelluto	7	3,2
Volto	74	33,8
Palpebre	20	9,1
Labbra	1	0,5
Padiglioni auricolari	12	5,5
Collo	37	16,9
Tronco	28	12,8
Inguine	10	4,6
Genitali	5	2,3
Regione anale	4	1,8
Cosce	5	2,3
Ginocchia	1	0,5
Gambe	20	9,1
Caviglie	2	0,9
Piedi	19	8,7
Arti inferiori (diffusamente)	20	9,1
Cavi antecubitali	1	0,5
Cavi poplitei	4	1,8
Glutei	1	0,5
Dermatite diffusa	9	4,1
<i>Anamnesi positiva per atopìa</i>		
Dermatite atopica personale	24	10,9
Asma e/o rinite allergica personale	62	28,3

della rinite allergica nella popolazione adulta del nord Italia, pari al 15%¹³, utilizzando il test su percentuali. Si è quindi concluso per un'augmentata prevalenza, statisticamente significativa, di rinite allergica nei soggetti con allergia ai profumi da noi considerati. Il 10,9% dei suddetti 219 pazienti, inoltre, presentava anamnesi positiva per dermatite atopica personale. Tale dato, tuttavia non è suscettibile di alcuna interpretazione in quanto in letteratura non esistono lavori circa la prevalenza di dermatite atopica nella popolazione adulta italiana.

Applicando il test del chi quadro, abbiamo verificato che non esiste alcuna associazione tra asma e/o rinite allergica personale ed allergia a PM, BP e/o a una o più essenze profumate della "Serie integrativa profumi" così come tra dermatite atopica personale ed allergia a PM, BP e/o una o più essenze profumate della "Serie integrativa profumi".

Dal nostro lavoro è pure emerso che altre

essenze profumate, oltre ai componenti di PM, possono indurre reazioni positive al patch test.

Olio di ylang-ylang (cananga oil), tra le essenze da noi testate, è risultato responsabile del maggior numero di positività (14,7%). In effetti, l'elevata potenzialità sensibilizzante di questo olio essenziale era già stata evidenziata da Larsen¹⁴ che, in uno studio pubblicato nel 2002, sosteneva la necessità di testare profumi mix in associazione ad una serie di essenze profumate naturali (come olio di ylang-ylang) onde evitare che risultassero negativi molti pazienti affetti da DAC con profumi.

Cananga oil è un'essenza ricavata dalla distillazione dei fiori dell'albero di ylang-ylang, tipico dell'Estremo oriente. I suoi principi attivi (geraniolo, linalolo, cadinene, un sesquiterpene, un fenolo) sono in grado di "ammorbidire" i toni aspri di altre fragranze e, per questo, l'olio di ylang-ylang è molto utilizzato nei prodotti in commercio.

Anche *lyral* è un'essenza frequentemente allergizzante¹⁵. Lyril fa parte del gruppo delle aldeidi alifatiche e proprio il suo gruppo aldeidico è responsabile della notevole lipofilità di questa sostanza. In uno studio di Frosch *et al*¹⁶, in cui sono stati analizzati 400 prodotti (profumi, prodotti per la casa, saponi, etc), è stato evidenziato che lyral è la 13^a essenza più utilizzata, essendo presente nel 46% dei prodotti. Sono soprattutto i deodoranti a contenere lyral che è presente nel 53% dei deodoranti in commercio¹⁶.

Uno studio del 1999, sempre effettuato da Frosch *et al*¹⁵ su 1.855 pazienti, ha evidenziato reazioni positive a PM nell'11,3% dei casi, mentre reazioni a lyral sono state osservate nel 2,7% dei soggetti; in particolare è emerso che l'1,1% dei positivi a lyral risultava negativo a PM.

In un lavoro del 2002, Larsen¹⁴ ha confermato l'utilità di profumi mix per svelare la DAC ai profumi; tuttavia, l'Autore ha suggerito di modernizzarlo sostituendo aldeide α -amilcinnamica, dotata di basso potere sensibilizzante, con lyral. Tale suggerimento è stato da noi condiviso in quanto, nel nostro studio, lyral è risultato allergizzante nell'8,2% dei pazienti testati. In particolare, è stata riscontrata positività per lyral in 24 pazienti, dei quali solo 14 erano contemporaneamente positivi a PM.

Olio di narciso assoluto ha provocato risposte positive nel 7,5% dei casi, essendo risultato responsabile di patch test positivo in 22 pazien-

ti. Tale olio essenziale trova esclusivo impiego nella formulazione di profumi d'alta classe e pertanto le reazioni allergiche a tale essenza devono essere considerate numerose in ragione della scarsa diffusione di questa sostanza.

Aldeide alfa-esil-cinnamica è risultata positiva nel 5,1 % dei casi. Essa viene considerata un debole sensibilizzante. L'elevata frequenza di reazioni allergiche da noi rinvenuta, tuttavia, potrebbe essere correlata alla diffusione di questa sostanza. Anche se è un'essenza di natura sintetica, aldeide alfa-esil-cinnamica è presente in molti oli essenziali naturali, in concentrazione pari al 16,5%. I prodotti nei quali più frequentemente si ritrova sono creme e lozioni per il corpo.

E' interessante confrontare alcuni dei dati da noi ottenuti con quelli di uno studio pluricentrico internazionale coordinato da Larsen¹⁷ nel 2001. Mentre nel nostro studio cananga oil è risultato allergizzante nel 14,7% della popolazione considerata, in quello condotto da Larsen si è ottenuto un valore percentuale pari al 17,4%; olio di narciso assoluto, che nella nostra indagine ha indotto reazioni allergiche nel 7,5% dei casi, ha dato un risultato pari al 6,6% in quella di Larsen; infine, aldeide alfa-esil-cinnamica ha mostrato potere allergizzante nel 5,1% dei pazienti da noi considerati, contro il

3% di quelli esaminati da Larsen. I risultati dei due studi, pertanto, possono essere considerati sovrapponibili.

I dati del nostro lavoro, nel loro insieme, consentono di concludere che una mancata positività a PM non esclude una sensibilizzazione ai profumi. Inoltre, anche nei soggetti risultati positivi a PM, sono possibili reazioni allergiche ad altre essenze. Ciò dimostra il loro utilizzo in prodotti commercializzati¹⁸ nella nostra nazione e la possibilità di sensibilizzazione in soggetti predisposti.

Da tutto ciò deriva l'importanza di testare, nei soggetti con intolleranza ai profumi e in aggiunta alle essenze profumate già contenute in PM, anche le altre essenze da noi saggiate e in particolare lyral, olio di ylang-ylang e olio di narciso assoluto. Tuttavia, mentre la positività a cananga oil e ad olio di narciso assoluto può essere svelata con il riscontro della positività a PM, esistendo una forte correlazione tra tali apteni, lyral deve essere testato in associazione a PM, non essendoci una forte correlazione tra essi.

A rendere necessario un test allergologico di approfondimento sulle essenze profumate non inserite in PM, è anche l'entrata in vigore della nuova normativa della Comunità europea. Le nuove disposizioni della Direttiva 2003/15/

Tabella IV - Sostanze profumate da inserire obbligatoriamente in etichetta secondo le disposizioni della Direttiva 2003/15/CE.

Sostanze sensibilizzanti	Denominazione INCI
2-Benzil-idene-eptanale	Amile cinnamale
Alcol benzilico	Alcol benzilico
Alcol cinnamilico	Alcol Cinnamilico
Citrale	Citrale
Eugenolo	Eugenolo
7-Idrossicitronellolo	Idrossicitronellolo
Isoeugenolo	Isoeugenolo
2-Pentil-3-fenilprop-2-ene-1-olo	Alcol amil-cinnamilico
Salicilato di benzile	Benzil salicilato
Cinnamaldeide	Cinnamale
Cumarine	Cumarine
Geraniolo	Geraniolo
4-(4-Idrossi-4-metil-pentil)cicloes-3-ene-carbaldeide	Idrossi-iso-esil-3ciclo-esene carbossialdeide
Alcol 4-metossibenzilico	Alcol dell'anice
Cinnamato di benzile	Benzil cinnamato
Farnesolo	Farnesolo
2-(4-Ter-butylbenzil)propional aldeide	Butil-fenil-metil-propionale
Linalolo	Linalolo
Benzoato di benzile	Benzil benzoato
Citronellolo	Citronellolo
Aldeide α -esil-cinnamica	Esil cinnamale
(R)-p-menta-1,8-diene	Limone
Ott-2-inoato di metile	Metil-2-ottionato
3-Metil-4-(2,6,6-trimetil-2-cicloesene-1-il)-3-butene-2-one	α -isometil-ionone
Estratto d' <i>Evernia prunastri</i>	<i>Evernia prunastri</i> estratto
Estratto d' <i>Evernia furfuracea</i>	<i>Evernia furfuracea</i> estratto

CE in corso di trasposizione in Diritto Interno, infatti, prevedono l'obbligo, dall'11 marzo 2005, di etichettare la presenza delle 26 sostanze profumate ritenute responsabili dell'insorgenza di reazioni allergiche da contatto in persone ad esse sensibilizzate. Quest'obbligo può essere considerato come una misura di salute pubblica che non mira a vietare queste sostanze, bensì ad informare i consumatori sulla loro presenza nei prodotti cosmetici.

La legge, tra l'altro, stabilisce l'obbligo di sostituire, sull'etichetta del prodotto, il termine generico di "profumo" con quello scientifico proprio di ciascuna essenza profumata. Il consumatore con problemi di allergie è, quindi, in grado di effettuare una scelta consapevole leggendo con esattezza, sull'etichetta, il tipo di essenza profumata presente nel prodotto che si accinge ad utilizzare.

Le essenze inquadrare nella normativa sono riportate in tabella IV.

Tale normativa, tuttavia, è criticabile in quanto non considera, negli elenchi, alcune essenze profumate, quali cananga oil e olio di narciso assoluto, frequentemente responsabili di reazioni allergiche.

Conclusioni

I risultati ottenuti nel presente lavoro suggeriscono la necessità di aggiungere, all'elenco stabilito dalla Direttiva 2003/15/CE, altre essenze profumate quali cananga oil e olio di narciso assoluto che, sebbene non menzionate nella suddetta direttiva, sono frequentemente responsabili di reazioni allergiche. Consigliamo, inoltre, di monitorare costantemente la sensibilizzazione ai profumi in centri allergologici specializzati utilizzando serie apteniche integrative profumi, selezionati tra quelli che risultano da un lato frequentemente usati nel nostro paese e dall'altro indicati in letteratura come apteni potenti.

Ringraziamenti: si ringrazia la ditta FIRMA (Firenze, Italia) per la fornitura degli apteni utilizzati nel presente studio.

Bibliografia

1. De Groot A, Beverdam E, Ayong C, et al. The role of contact allergy: incidence, diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 327.
2. Johansen JD, Mennè T. The fragrance-mix and its constituents: a 14-year material. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 18.
3. Foti C, Conserva A, Scrimieri V, et al. Allergia ai profumi: stato dell'arte e nuovi apteni. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2004; 58: 1.
4. De Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances: clinical review. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 57.
5. 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.
6. Frosch PJ, Pilz B, Burrows D, et al. Testing fragrance mix: is the addition of sorbitan sesquiolate to the constituents useful? *Contact Dermatitis* 1995; 32: 266.
7. Gimenez-Arnau A, Gimenez-Arnau C, Serra-Baldrich E, et al. Principles and methodology for identification of fragrance allergens in consumer products. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 345.
8. Larsen W, Nakayama H, Lindberg M, et al. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part I). *Am J Contact Dermat* 1966; 7: 77.
9. Johansen JD. Contact allergy to fragrances: clinical experimental investigations of the fragrance mix and its ingredients. *Contact Dermatitis* 2002; 46 (suppl. 3), 1.
10. Larsen W, Nakayama H, Fisher T, et al. A study of new fragrance mixtures. *Am J Contact Derm* 1988; 9: 202.
11. Provini A, De Pità O. Dermatite allergica da contatto del volto ai cosmetici. *Journal of Plastic Dermatology* 2005; 1: 47.
12. Angelini G, Grandolfo M, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica delle dermatiti da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 134: 1.
13. Olivieri M, Verlato G, Corsico A, et al. Prevalence and features of allergic rhinitis in Italy. *Allergy* 2002; 57: 600.
14. Larsen WG. Fragrance testing in the 21st Century. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 60.
15. Frosch PJ, Johansen JD, Mennè T, et al. Lyril is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1076.
16. Frosch PJ, Johansen JD, Mennè T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 78.
17. Larsen W, Nakayama H, Fisher T, et al. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation. *Am J Contact Derm* 2001; 46: 141.
18. Angelini G, Vena GA, Giglio G. Dermatite da contatto con essenze profumate, preservanti e surfattanti contenuti nei cosmetici. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1988; 3: 41.

Dermatite allergica da contatto delle palpebre da topici oftalmici. Il ruolo dei β -bloccanti: problemi di diagnosi e gestione

Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala e Fabio Ayala

Riassunto. *Introduzione:* i β -bloccanti, farmaci antagonisti dei recettori β -adrenergici, sono largamente utilizzati nelle preparazioni topiche per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto. Le dermatiti allergiche da contatto (DAC) da β -bloccanti contenuti nei colliri sono rare ma, per la scarsa sensibilità del patch test quando eseguito con le preparazioni farmaceutiche, possono risultare di difficile interpretazione. *Materiali e metodi:* in 4 pazienti affetti da glaucoma, che presentavano manifestazioni eczematose delle palpebre (in 2 casi era presente anche congiuntivite), sono stati praticati patch test con gli apteni della serie standard SIDAPA e di una serie integrativa "Palpebre", e con quelli della nostra serie "Veicoli e conservanti". Inoltre, abbiamo testato i componenti del collirio e una serie costituita da β -bloccanti mai utilizzati in precedenza dai pazienti. *Risultati:* in tutti i pazienti sono state registrate reazioni positive ai patch test con i β -bloccanti sospettati; inoltre in 2 di essi sono state osservate reazioni verso β -bloccanti mai utilizzati in precedenza. *Conclusioni:* la diagnosi e la gestione dei pazienti con DAC da topici oftalmici contenenti β -bloccanti può risultare complessa. Noi consigliamo di praticare i patch test nei siti classici (dorso o avambraccio) ma con concentrazioni più alte di quelle presenti nei prodotti oftalmici del commercio; in caso di negatività, è opportuno procedere con test epicutanei modificati su cute scarificata o "stripped", al fine di simulare l'assorbimento più alto della cute palpebrale. Inoltre è opportuno testare i pazienti con una serie di β -bloccanti alternativi per scoprire eventuali reazioni crociate così come effettuare un test d'uso con il prodotto farmaceutico alternativo.

Parole chiave: β -bloccanti, dermatite da contatto, prodotti oftalmici, patch test, reazioni crociate, test d'uso.

Summary. *Allergic contact dermatitis of the eyelids from topical ophthalmic medications. The role of β -blockers: diagnostic and management problems. Background:* β -blockers, i.e. β -adrenergic receptors antagonists, are drugs which are widely used in local medications for the treatment of open-angle glaucoma. Allergic contact dermatitis (ACD) due to the β -blockers contained in eyedrops are rare, but it can be difficult for dermatologists to diagnose and manage because of the low sensitivity to patch tests with such drugs and of the possible cross-reactions between them. *Materials and methods:* in four glaucoma patients with signs of eczema on their eyelids (in two cases conjunctivitis was also present) patch tests were carried out using haptens of the SIDAPA standard series, of a palpebral series and from our series of vehicles and preservatives. Moreover, we tested the eyedrops' components and another series containing β -blockers that the patients had never used before. *Results:* all patients reported positive reactions to patch tests containing the suspected β -blockers. Moreover, in two of these patients reactions to β -blockers that were never used before were observed. *Conclusions:* The diagnosis and management of patients with ACD caused by eye medications containing β -blockers can be difficult: in fact patch tests used with commercial ophthalmic medications are not sensitive enough and we lack a standardized pattern of skin tests with greater diagnostic efficacy. We suggest patch testing on the classical sites (back or forearm) at a higher concentration than those contained, at present, in the ophthalmic products available on the market. If the tests are negative, it is advisable to carry out modified skin tests, such as a scratch test, to stimulate greater absorption by the palpebral skin. Moreover, it is also advisable to test all patients with a series of alternative β -blockers in order to discover possible cross-reactions, as well as testing alternative medications.

Key words: β -blockers, contact dermatitis, ophthalmic medications, patch test, cross-reactions, use test.

Introduzione

La dermatite da contatto (DC), che rappre-

sentava una percentuale variabile (dal 20% al 70%) delle dermatiti palpebrali¹, è la più frequente espressione della patologia cutanea indotta da

topici oftalmici². La dermatite allergica da contatto (DAC) da preparazioni oftalmiche tuttavia, è relativamente comune, con una frequenza calcolata intorno al 9%³.

Numerosi possono essere gli agenti responsabili: oltre ai farmaci oftalmici, le lenti a contatto e le soluzioni per lenti a contatto. Tra gli agenti sensibilizzanti dei colliri un ruolo crescente è attribuibile ai β -bloccanti^{4,5}, antagonisti dei recettori β -adrenergici (befunololo, betaxololo, metipranololo, timololo, etc), largamente utilizzati nelle preparazioni topiche per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto. Questi farmaci riducono la pressione intraoculare attraverso una diminuzione della produzione di umore acqueo, senza alterare la motilità pupillare o l'accomodazione.

Le sensibilizzazioni da contatto a β -bloccanti contenuti nei colliri sono rare, ma costituiscono un serio problema medico nei pazienti con glaucoma. Negli ultimi anni, inoltre, sono stati riportati numerosi casi di soggetti allergici ad uno dei β -bloccanti, che risultavano sensibilizzati anche ad altri β -bloccanti mai utilizzati in precedenza^{6,9}.

Riportiamo 4 casi di DAC da β -bloccanti contenuti in colliri, anche per sottolineare la scarsa sensibilità del patch test quando eseguito direttamente con tali preparazioni, così come le possibili reazioni crociate.

Materiali e metodi

Quattro pazienti (3 F; 1 M) di età compresa tra 45 e 68 anni (età media: 53,8 anni), sono afferiti nella Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica dell'Università di Napoli Federico II presentando manifestazioni eczematoze delle palpebre associate, in 2 casi, a congiuntivite. Nel sospetto di una DAC da colliri contenenti β -bloccanti, sono stati praticati patch test con gli apteni della serie standard SIDAPA, con gli apteni di una serie integrativa "Palpebre" (tabella I) e con quelli di una serie "Veicoli e conservanti" (tabella II), con il/i collirio/i sospetto/i, i conservanti ed eccipienti del/i collirio/i e, successivamente, con una serie contenente β -bloccanti mai utilizzati in precedenza dai pazienti (tabella III). La lettura del patch test è stata eseguita nei giorni 2, 3 e 6.

Per poter consigliare un collirio alterna-

Tabella I - Serie integrativa "Palpebre".

Apteni	%	veicolo
1. Benzalconio cloruro	0,1	acq
2. Trietanalamina	5	vas
3. Quaternium 15®	1	vas
4. Imidazolidinilurea	1	vas
5. Tegobetaina L7	1	acq
6. Euxil K400®	1,5	vas
7. Oleamidopropildimetilamina	0,1	vas
8. Fosforo sesquisolfuro	0,5	vas
9. Resina <i>p</i> -toluensulfonamidico-formaldeidica	10	vas
10. Glicole propilenico	10	acq
11. Composite mix	5	vas
12. Sesquiterpene lattone mix	0,1	vas
13. Budesonide	0,01	vas
14. Propolis	20	vas
15. Idrocortisone 17-butirrato	1	alc
16. Idrocortisone 21-acetato	1	alc
17. <i>Dermatophagoides mix</i>	20	vas

Tabella II - Serie "Veicoli e conservanti".

Apteni	%	veicolo
1. <i>p</i> -Cloro- <i>m</i> -cresolo	1	vas
2. <i>p</i> -Cloro- <i>m</i> -xilenolo	1	vas
3. Diclorofene G4	1	vas
4. Esaclorofene G11	1	vas
5. Tetraclorosalicilanilide	0,1	vas
6. Tribromosalicilanilide	1	vas
7. Triclorocarbanilide	1	vas
8. Bithionol	1	vas
9. Fenticlor	1	vas
10. Mercurio bicloruro	0,05	acq
11. Fenil mercurio acetato	0,01	acq
12. Fenil mercurio nitrato	0,01	acq
13. Benzalconio cloruro	0,01	acq
14. Dequalinium cloruro	0,01	acq
15. Benzetonio cloruro	0,01	acq
16. Acido etilendiaminotetracetico	1	vas
17. Acido sorbico	5	vas
18. Glutaraldeide	0,5	acq
19. Vioformio	5	vas
20. Cloro-chinaldolo	5	vas
21. Dietilendiamina	1	vas
22. Esametilentetramina	1	vas
23. Bronopol	0,2	vas
24. Cloracetamide	0,2	vas
25. Clorexidina diacetato	0,5	acq
26. Clorexidina digluconato	0,5	vas
27. Triclosan®	2	vas
28. Acido noridroguaiaretico	2	vas
29. Butilato di idrossianisolo	2	vas
30. Butilato di idrossitoluolo	2	vas
31. Captan	0,5	vas
32. Propile gallato	0,1	vas
33. dl- α -Tocoferolo	20	vas
34. Clorammina T	0,5	acq
35. Azulene	1	vas
36. Propantelina bromuro	5	vas
37. Vaseline		c.t.

tivo, per via della discussa efficacia del test epicutaneo, è stato effettuato anche il test d'uso.

Tabella III - Serie β -bloccanti

Apteni	%	veicolo
1. Befunololo	1	acq
2. Betaxololo	1	acq
3. Carteololo	1	acq
4. Levobunololo	1	acq
5. Metipranololo	1	acq
6. Timololo	1	acq

Risultati

Paziente No. 1: W.V., 57 anni, di sesso femminile, con DC delle palpebre indotta da un collirio contenente befunololo, ha mostrato reazione positiva, nei giorni 3 e 6, a befunololo all'1% in soluzione acquosa (+++) e a carteololo all'1% (++), anche esso in soluzione acquosa; quest'ultimo composto non era mai stato utilizzato dalla paziente. Gli altri β -bloccanti alternativi sono risultati negativi. Betaxololo, dopo un test d'uso risultato negativo, è stato utilizzato dalla paziente, senza la comparsa di manifestazioni oculari o cutanee.

Paziente No. 2: M.P., 64 anni, di sesso maschile, con glaucoma ad angolo aperto, in trattamento da 4 anni con collirio contenente timololo, ha sviluppato un'intensa dermatite eczematosa in regione palpebrale, associata a congiuntivite. Il collirio testato c.t. ha dato reazione positiva (++); sono stati successivamente saggiati timololo all'1% in soluzione acquosa, gli eccipienti del collirio e la serie β -bloccanti. Sono state osservate reazioni positive a timololo (++) e nichel solfato (+), ma l'allergia a nichel non aveva alcuna rilevanza sulle manifestazioni cliniche. È stato consigliato un collirio contenente uno dei β -bloccanti risultati negativi: carteololo.

Paziente No. 3: A.S., 45 anni, di sesso femminile, in trattamento da 6 anni per glaucoma ad angolo aperto con un collirio contenente levobunololo, ha visto comparire un intenso eritema palpebrale associato a blefarocongiuntivite. I patch test hanno mostrato reazioni positive nei confronti di levobunololo all'1% in soluzione acquosa (+) e del collirio c.t. I successivi test epicutanei con gli altri β -bloccanti sono risultati positivi a befunololo all'1% (+), anche se il composto non era mai stato utilizzato in precedenza. L'uso di un collirio contenente carteololo non ha indotto comparsa di manifestazioni cutanee.

Paziente No. 4: L.N., 68 anni, di sesso femminile, con una storia di intolleranza a metalli e con glaucoma ad angolo aperto bilaterale, in trattamento da 2 anni con un collirio contenente carteololo, aveva sviluppato una reazione eritemato-edematosa delle palpebre, fortemente pruriginosa. Effettuata terapia corticosteroidica topica con risoluzione del quadro clinico, aveva applicato, su consiglio specialistico, un collirio contenente timololo (composto mai utilizzato in precedenza), con recidiva delle manifestazioni cutanee. I test epicutanei hanno evidenziato reazioni positive a potassio bicromato (+), nichel solfato (++) e carteololo (++) e timololo (+). Gli altri β -bloccanti successivamente testati sono risultati negativi. È stata consigliata l'applicazione di un collirio contenente befunololo, non seguita da comparsa di ulteriori manifestazioni cutanee.

Discussione

L'allergia nei confronti dei β -bloccanti contenuti nei colliri oftalmici sembra essere in aumento. Dalla prima osservazione nel 1979¹⁰ e dopo alcuni casi riportati verso la fine degli anni '80¹¹⁻¹², l'ultimo decennio ha visto il diffondersi di questa allergia¹³⁻¹⁶. Tuttavia, in considerazione del sempre più diffuso utilizzo di colliri contenenti β -bloccanti, le reazioni allergiche rappresentano una minoranza, anche se verosimilmente sono sottostimate per la scarsa utilità diagnostica del test epicutaneo quando eseguito con la preparazione farmaceutica del commercio. Inoltre, gli oculisti raramente consigliano l'esecuzione del patch test ai loro pazienti, limitandosi alla sostituzione del farmaco^{17,18}.

Per affrontare il problema della diagnosi e della gestione della DAC da topici oftalmici contenenti β -bloccanti bisogna tener presenti: a) la rilevanza del test epicutaneo; b) la possibilità di reazioni crociate e c) l'importanza del veicolo.

Rilevanza del test epicutaneo

Il problema del test epicutaneo falsamente negativo nei confronti dei β -bloccanti quando eseguito con la preparazione farmaceutica è stato enfatizzato in tempi recenti^{19,20}. Numerosi, infatti, sono i pazienti con manifestazioni cliniche ed anamnesi suggestive di allergia a topici oftalmici contenenti β -bloccanti, ma con test epicutanei

negativi. Ciò potrebbe dipendere dal fatto che mentre sulla cute palpebrale, particolarmente sottile e pertanto più suscettibile, la concentrazione delle sostanze contenute nei prodotti del commercio è sufficiente a provocare una reazione allergica, la stessa concentrazione non è sufficiente ad elicitare una reazione positiva in altre sedi cutanee (e in particolare al dorso).

Nello studio di Statham²¹, ad esempio, è stato presentato un caso di DC indotta da Betagan[®] gocce, preparazione farmaceutica contenente levobunololo allo 0,5%; i test epicutanei con una serie standard, una serie palpebre, una serie veicoli e conservanti, Betagan[®] come tale, levobunololo allo 0,5% e i suoi eccipienti risultarono negativi. Negativo anche il test d'uso con Betagan[®] gocce. Per il persistere della dermatite, il collirio fu sostituito con un'altra preparazione contenente letanoprost: è seguita completa risoluzione delle manifestazioni cutanee in breve tempo. Successivamente è stata rilevata positività al test epicutaneo con levobunololo al 10%.

Per aumentare la sensibilità dei test epicutanei, Frosch *et al*¹¹ hanno proposto di eseguirli su cute scarificata o "stripped", al fine di renderla maggiormente permeabile e di simulare l'assorbimento più alto della cute palpebrale. Anche noi riteniamo che questo possa essere un approccio valido, capace di aumentare la sensibilità del test.

Per ridurre la frequenza delle reazioni falsamente negative, Carrière *et al*²² hanno proposto di aumentare la concentrazione dell'apteno. Questi autori hanno presentato il caso di una donna di 68 anni con una dermatite insorta da 6 mesi. La paziente applicava gocce di un collirio contenente carteololo. Tutti i test effettuati, compreso il test d'uso, erano risultati negativi, eccetto il patch test con il collirio saggiato come tale, che dette una reazione dubbia. Alla paziente fu perciò saggiato, su di un'area di 1 cm², carteololo in concentrazione doppia rispetto a quella del collirio, ma neanche tale concentrazione fu sufficiente a positivizzare il test. Però, al cessare della terapia, la paziente guarì in una settimana.

Sebbene diversi tentativi siano stati fatti per proporre patch test con maggiore attendibilità diagnostica per i pazienti con problemi legati a prodotti oftalmici, non è stata ancora raggiunta una standardizzazione. Riteniamo tuttavia che la concentrazione degli allergeni saggiati mediante patch test nei siti classici (dorso o avam-

braccio) dovrebbe essere più alta di quella dei prodotti oftalmici del commercio.

Possibilità di reazioni crociate

Anche su tale argomento non c'è concordanza in letteratura⁶. La struttura chimica dei β -bloccanti è simile a quella della noradrenalina: tutti hanno un gruppo aromatico eterociclico, che condiziona le loro proprietà lipofile, e una catena laterale alifatica, che condiziona l'affinità al recettore. È la catena laterale alifatica, comune alle varie molecole, che sembrerebbe agire come determinante antigenico, piuttosto che il gruppo aromatico eterociclico, che invece diversifica i β -bloccanti l'uno dall'altro¹⁵.

Relativamente alle reazioni crociate tra β -bloccanti per uso topico, sono state descritte soprattutto quelle tra befunololo e carteololo⁹ e tra carteololo e timololo⁸. Ciò nonostante, molti autori riportano assenza di reazioni crociate tra β -bloccanti, sia topici che sistemici. Ad esempio, nello studio di Koch²³ non è stata riscontrata alcuna reazione crociata tra i β -bloccanti, nonostante l'autore avesse praticato la tecnica dello "skin-stripping" di Frosch. Nel nostro studio abbiamo osservato reazioni crociate in 3 dei 4 soggetti studiati, per cui ci sembra che le reazioni crociate debbano comunque essere considerate possibili in tali pazienti.

Importanza del veicolo

O'Donnell e Foulds²⁴ hanno riportato il caso di un paziente allergico a betaxololo, in cui i patch test con β -bloccanti alternativi mostrarono reazioni positive a metipranololo allo 0,6%. Tale reazione, però, era dipesa dal veicolo; infatti, lo stesso farmaco testato al 2% in metil-etil-chetone risultò negativo.

Conclusioni

In conclusione, la DAC da topici oftalmici contenenti β -bloccanti può sollevare problemi di gestione, anche perché non sono ancora proposti metodi diagnostici alternativi, in grado di ridurre i risultati falsamente negativi spesso forniti dal patch test. In questi casi il test epicutaneo proposto da Frosch¹² o un test di provocazione effettuato da un medico esperto potrebbero aiutare ad evidenziare l'allergene responsabile. Per il momento, tuttavia, è opportuno testare i pazienti con sospetta DAC da β -bloccanti con la

serie standard SIDAPA, la serie palpebrale, la serie veicoli e conservanti, il collirio sospetto, i conservanti e gli eccipienti dello stesso, il principio attivo del collirio (a diverse concentrazioni) e con una serie di β -bloccanti alternativi, al fine di evidenziare l'allergene in causa e le eventuali reazioni crociate e di consigliare farmaci alternativi. Infine, conviene effettuare un test d'uso con il prodotto farmaceutico alternativo per avere conferma della negatività del test epicutaneo e, quindi, procedere al suo utilizzo²⁵.

Bibliografia

- Nethercott JR, Nield Q, Holness DL. A review of 79 cases of eyelid dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 223.
- Valsecchi R, Imberti Q, Martino D, et al. Eyelid dermatitis: an evaluation of 150 patients. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 143.
- Svensonn A, Moller H. Eyelid dermatitis: the role of atopy and contact allergy. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 178.
- Holdiness MR. Contact dermatitis to topical drugs for glaucoma. *Am J Contact Derm* 2001; 12: 217.
- Fedele R, Ricciardi L, Mazzeo L, et al. Allergic contact dermatitis to nebulolol. *Allergy* 2002; 57: 864.
- Corazza M, Virgili A, Mantovani L, et al. Allergic contact dermatitis from cross-reacting β -blocking agents. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 188.
- Vincenzi C, Ricci C, Peluso AM, et al. Allergic contact dermatitis caused by β -blockers in eyedrops. *Am J Contact Derm* 1994; 5: 102.
- Quiralte J, Florido F, de San Pedro BS. Allergic contact dermatitis from carteolol and timolol in eyedrops. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 245.
- Nino M, Suppa F, Ayala Fbr, et al. Allergic contact dermatitis due to the β -blocker befunolol in eyedrops, with cross-sensitivity to carteolol. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 369.
- van Joost TH, Middlekamp J, Ros FE. Dermatitis as a side-effect of long-term topical treatment with certain β -blocking agents. *Br J Dermatol* 1979; 101: 171.
- Frosch PJ, Weickel R, Schmitt TH, et al. Nebenwirkungen von ophthalmologischen Externa. *Z Hautkr* 1988; 63: 126.
- Kanzaki T, Kato N, Kabasawa Y, et al. Contact dermatitis due to the β -blocker timolol in eyedrops. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 388.
- Mancuso G. Allergic contact dermatitis due to befunolol in eyedrops. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 198.
- Di Lerna V, Albertini G, Bisighini G. Allergic contact dermatitis from levobunolol eyedrops. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 57.
- Erdmann S, Hertl M, Merk HF. Contact dermatitis from levobunolol eyedrops. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 44.
- Sánchez Pérez J, Cordoba S, Bartolome B, et al. Allergic contact dermatitis due to the β -blocker carteolol in eyedrops. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 298.
- Tosti A, Tosti G. Thimerosal: a hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 268.
- Tosti A, Montanari A, Vincenzi C, et al. Reazioni allergiche da contatto provocate da farmaci oftalmici. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 435.
- Herbst RA, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from ophthalmics: update 1997. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 252.
- Wilkinson M. False-negative patch test with levobunolol. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 264.
- Statham BN. Failure of patch testing with levobunolol eyedrops to detect contact allergy. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 365.
- Carrière M, Giordano-Labadie F, Schwarze HP, et al. Difficulties in the interpretation of patch test reactions to ophthalmic β -blockers. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 319.
- Koch P. Allergic contact dermatitis due to timolol and levobunolol in eyedrops, with no cross-sensitivity to other ophthalmic β -blockers. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 140.
- O'Donnell BF, Foulds IS. Contact allergy to β -blocking agents in ophthalmic preparations. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 121.
- Sánchez Pérez J, Jesús del Río M, Fernández-Villalta MJ, et al. Positive use test in contact dermatitis from betaxolol hydrochloride. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 313.

Test epicutanei con farmaci: quale reale utilità?

Massimiliano Nino, Nicola Balato, Fabrizio Ayala e Fabio Ayala

Riassunto. Viene riportato uno studio effettuato in 64 pazienti con storia di reazioni avverse a farmaci, ricoverati per eseguire test di tolleranza a farmaci, a cui sono stati anche effettuati patch test con i farmaci attualmente consigliati e utilizzati da "ESCD working party on drug skin testing in cutaneous adverse drug reactions (ESCD-WPD)". Sono state osservate 3 reazioni positive ai patch test in 2 pazienti e precisamente positività per amoxicillina ed ampicillina in un ragazzo che aveva manifestato un'eruzione maculo-papulosa e per eritromicina in una bambina che aveva presentato orticaria diffusa. Le poche reazioni positive ai patch test registrate confermano il dato che tale metodica è dotata di buona sensibilità prevalentemente nelle eruzioni maculo-papulose ed eczematose e nell'eritema fisso da medicamenti, ma bassa sensibilità nelle reazioni orticarioidi o anafilattiche.

Parole chiave: patch test, reazioni avverse a farmaci, sensibilità e specificità dei test cutanei.

Summary. *Patch test with drugs: what is their real utility?* We report a study performed with 64 patients with an adverse drug reaction (ADR) history who were admitted to hospital for drug tolerance testing, and who were also patch tested with drugs currently suggested and used by the "ESCD working party on drug skin testing in cutaneous adverse drug reactions (ESCD-WPD)". Three positive patch test reactions were observed in two patients, namely a boy presenting with a maculo-papular rash and who was found to be amoxicillin and ampicillin positive and a girl with diffuse urticaria found to be erythromycin positive. The few positive patch test reactions reported confirm that such a procedure is highly sensitive, particularly in maculo-papular rashes, eczematous reactions and fixed drug eruptions, but that it has a low sensitivity in urticarioid or anaphylactic reactions.

Key words: patch test, adverse drug reactions, sensitivity and specificity of skin test.

Introduzione

Le reazioni avverse a farmaci (RAF) rappresentano un importante e frequente problema per il dermatologo, specialmente nei casi in cui sono contemporaneamente assunti più farmaci. La cute, infatti, è l'organo più spesso interessato nelle RAF (25-40% dei casi).

L'utilità dei test cutanei per una diagnosi eziologica è stata più volte riportata¹⁻⁴. Tali test non sono però diffusamente adoperati, probabilmente anche per i loro limiti⁵.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la risposta al patch test con farmaci in soggetti con storia clinica di RAF, in analogia

con quanto recentemente suggerito da "ESCD working party on drug skin testing in cutaneous adverse drug reactions (ESCD-WPD)".

Materiali e metodi

I patch test sono stati eseguiti in 64 pazienti consecutivi (M 26, F 38), di età compresa tra 2 e 73 anni (media: 31,9 anni) che riferivano le RAF indicate in figura 1. Le classi di farmaci ritenute responsabili di RAF sono riportate nella tabella I.

I patch test sono stati eseguiti con 21 differenti farmaci alle concentrazioni stabilite da ESCD-WPD³ (tabella II). Alcuni farmaci sono

Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Patologia sistematica, Università di Napoli Federico II.
Dr. Massimiliano Nino, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli
(e-mail: massimilianonino@yahoo.it).

Lavoro presentato come poster al IV Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA), 29-30 Ottobre 2004, Vietri sul mare (SA).

Accettato per la pubblicazione il 26 gennaio 2007.

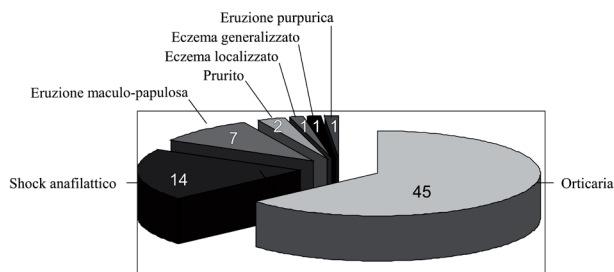


Figura I - Caratteristiche cliniche delle reazioni avverse a farmaci (No. = 71) riferite da 64 pazienti.

Tabella I - Farmaci riferiti come responsabili di reazioni avverse a farmaci da 64 pazienti.

Classe farmacologica	No.
Antibiotici	42
FANS	26
Altri*	20

* Antipertensivi (4), ipolipidemizzanti (3), ormoni (3), anestetici (2), anticoagulanti (2), diuretici (2), immunomodulatori (2), antiprotozoari (1), antivirali (1).

Tabella II - Farmaci e concentrazioni testati nel presente studio.

<i>Antibiotici</i>		
Penicillina G, sale di potassio	10%	vas
Ampicillina triidrato	10%	vas
Amoxicillina triidrato	10%	vas
Dicloxacillina, sale di sodio idrato	10%	vas
Cefotaxime sale di sodio	10%	vas
Doxiciclina monoidrato	10%	vas
Minociclina HCl	10%	vas
Eritromicina	10%	vas
Eritromicina	10%	acq
Spiramicina base	10%	vas
Claritromicina	10%	vas
Pristinamicina	10%	vas
Pristinamicina	1%	vas
Cotrimossazolo	10%	vas
Norfloxacin	10%	vas
Ciprofloxacina HCl	10%	vas
<i>FANS</i>		
Acido acetilsalicilico	10%	vas
Diclofenac, sale di sodio	10%	vas
Diclofenac, sale di sodio	1%	vas
Ketoprofene	10%	vas
Ketoprofene	1%	vas
Piroxicam	10%	vas
Piroxicam	1%	vas
Acido niflumico	10%	acq
Acido niflumico	1%	vas
Acetaminofene (paracetamolo)	10%	vas

stati testati in concentrazioni e veicoli diversi e pertanto ogni paziente ha applicato 26 test. La lettura dei patch test è stata effettuata dopo 20 minuti, 48 e 96 ore dall'applicazione; in caso di negatività, anche dopo 7 giorni.

Nel presente studio sono stati testati anche 20 soggetti con storia clinica negativa per RAF, di età compresa tra 19 e 53 anni (età media: anni 33,2).

Risultati

Due pazienti hanno mostrato reazioni positive al patch test:

1) un ragazzo di 18 anni, che riferiva un'eruzione maculo-papulosa dopo assunzione di amoxicillina [patch test positivi per amoxicillina 10% (++) ed ampicillina 10% (++)];

2) una bambina di 5 anni, che aveva manifestato orticaria diffusa dopo trattamento con eritromicina [patch test positivo per eritromicina 10% (++) in vaselina].

In entrambi i pazienti la presunta RAF si era manifestata nei 6 mesi antecedenti l'esecuzione dei patch test.

Tutti i soggetti di controllo non hanno mostrato reazioni positive o irritative agli apteni testati.

Discussione

I test cutanei (patch test, prick test e test intradermico) con il farmaco sospetto possono essere utili per determinare la causa di una RAF⁶ ma la sensibilità e la specificità di tali test sono ancora oggetto di ricerca⁷⁻⁸. I patch test possono essere d'ausilio per la diagnosi etiologica nelle RAF a probabile patogenesi cellulo-mediata di tipo ritardato, come le eruzioni maculo-papulose, l'eritema fisso da medicamento, le reazioni eczematose o lichenoidi⁹.

Nel presente studio le concentrazioni e i farmaci sono stati quelli consigliati da ESCD-WPD, relativamente ad antibiotici e FANS. D'altra parte, il 90,7% dei soggetti da noi studiati riferiva RAF da queste 2 classi farmacologiche. Abbiamo testato la stessa serie di farmaci anche in quei 6 pazienti con storia di RAF da farmaci diversi, per evidenziare eventuali reazioni al test, non previste in base alla storia, ma possibili data la diffusione di queste due categorie di farmaci.

Anche se lo studio è stato condotto solo in pazienti che riferivano RAF e sono state osservate solo 3 positività al patch test in 2 soggetti, l'attendibilità del test è stata documen-

tata perché esisteva corrispondenza fra farmaco testato e storia clinica. Sembra anche confermata la bassa, ma possibile, positività nei soggetti con orticaria (1 su 45). A conferma dei dati della letteratura, il patch test risulta avere maggiore sensibilità per gli antibiotici β -lattamici (come nel nostro caso).

La segnalazione di una maggiore sensibilità del patch test quando eseguito con la metodica della scarificazione (scratch-patch test)¹⁰, potrebbe allargarne la sfera di applicazione.

Bibliografia

1. Rieder MJ. In vivo and in vitro testing for adverse drug reactions. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 93.
2. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49.
3. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321.
4. De Pità O, Frezzolini A, Cadoni S, et al. Nuovi test diagnostici *in vitro* nell'allergia a farmaci. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59: 67.
5. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 15: 209.
6. Bruynzeel DP, van Ketel WG. Patch testing in drug eruptions. *Semin Dermatol* 1987; 6: 119.
7. Barbaud A, Tréchet P, Reichert-Penetrat S, et al. Relevance of skin tests with drugs investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 265.
8. Waton J, Tréchet P, Schmutz JL, et al. Negative predictive value of skin test in cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2006; 55 (Suppl. 1): 27.
9. Barbaud A, Béné MC, Schmutz JL, et al. Role of delayed cellular hypersensitivity and adhesion molecules in amoxicillin-induced morbilliform rashes. *Arch Dermatol* 1997; 133: 481.
10. Hug K, Yawalkar N, Helbling A, et al. Scratch-patch and patch testing in drug allergy: an assessment of specificity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 12.

Casi clinici in breve

Dermatite allergica da contatto professionale da stucco di resina poliestere insatura in falegname

Maria Cristina Acciai¹, Achille Sertoli², Stefano Francalanci³, Emilia Vanni¹, Vincenzo Maria Calabretta¹ e Carlo Carnevali¹

Riassunto. Viene descritto il caso di un falegname, rifinitore di infissi in legno, che usava uno stucco a base di resina poliestere ed era affetto da eczema xerotico e cheratosico delle mani. L'indagine allergodiagnostica ha dimostrato risultati discordanti in due strutture diverse. Nella prima di queste, i patch test hanno evidenziato esclusivamente una reazione positiva nei confronti del perossido di benzoile; nella seconda, oltre a questa sensibilizzazione, sono state dimostrate quelle nei confronti di balsamo del Perù, profumi mix, neomicina solfato, cobalto cloruro, anidride maleica e *p-ter*-butilcatecolo. Alle sensibilizzazioni riscontrate nei confronti degli ultimi tre apteni e del benzoile perossido, ovvero sostanze impiegate in sistemi a base di resine poliestere (nel caso specifico lo stucco per legno), è stata attribuita rilevanza clinica attuale. Pertanto è stata formulata la diagnosi di dermatite allergica da contatto professionale delle mani. Lo studio del caso ha suggerito agli autori considerazioni sulla clinica della dermatite palmare xerotica e cheratosica, in rapporto all'eziologia, e sulla sensibilizzazione attiva ("active sensitization" o "flare up"), confrontando il risultato discordante degli accertamenti eseguiti nelle due strutture.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto professionale, resina poliestere, falegname, eczema cheratosico e xerotico, sensibilizzazione attiva.

Summary. *Occupational allergic contact dermatitis to an unsaturated polyester resin filler in joiner.* The case of a joiner who finished wooden fixtures using a polyester resin filler and who was affected by xerotic keratotic eczema of the hands is reported. Patch testing performed in two different structures were discordant. Patch testing on the first structure was positive only to benzoyl peroxide, and on the second to balsam Peru, fragrance mix, neomycin sulfate, cobalt chloride, maleic anhydride and *p-ter*-butylcatechol. The present clinical relevance (related to the current clinical symptoms which motivated the medical advice) has been attributed to positive patch test reactions to these last three allergens and to benzoyl peroxide, all of which are used for the synthesis of polyester resins compounds (in this particular case the wood filler). Therefore occupational allergic contact dermatitis of the hands was diagnosed. The authors consider the clinical features of xerotic and keratotic hand eczema in relation to the etiology and the occurrence of the "active sensitization" or "flare up", making a comparison between the discordant results of the allergological investigation carried out in two different structures.

Key words: occupational allergic contact dermatitis, unsaturated polyester resin, joiner, filler, xerotic and keratotic hand eczema, active sensitization.

Introduzione

Le resine termoindurenti poliesteri si dividono in sature e non sature. Queste ultime, essendo le più usate, sono anche più frequentemente causa di patologia cutanea professionale^{1,2}. Le resine non sature derivano dalla polimerizzazione di monomeri quali ani-

dridi (come la maleica e la ftalica), e dioli (come 1,2-propanediolo), in presenza di catalizzatori (benzoile perossido), acceleratori (cobalto naftenato, amine terziarie come dimetil-*p*-toluidina, ed UV), inibitori e agenti monomerici (come stirene), che cross-legano le catene polimeriche. Le resine poliesteri insature trovano impiego per la costruzione

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

²Dipartimento di Scienze dermatologiche, Scuola di Specializzazione in Dermatologia e venereologia, Università di Firenze;

³Dipartimento di Scienze dermatologiche, U.O. Autonoma Universitaria di Dermatologia allergologica, professionale e ambientale, Università di Firenze. Dr.ssa Maria Cristina Acciai, INAIL, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Via degli Orti Oricellari 11, 50123 Firenze (e-mail: m.acciai@mail.it). Accettato per la pubblicazione il 23 dicembre 2006.

di parti di mezzi di trasporto (aeroplani, automobili, barche, motoscafi, etc); sono pure utilizzate in rivestimenti, prodotti per finiture, lacche, colle, stucchi e smalti “ipoallergenici” per unghie². Un altro uso, infine, è quello in protesi per arti³.

Descriviamo il caso di un falegname che era addetto alla rifinitura degli infissi in legno con uno stucco a base di resina poliesteri insatura.

Caso clinico

Gianfranco M., di anni 53, con anamnesi familiare positiva per atopia (una figlia affetta da oculorinite, sensibilizzata agli acari della polvere) e personale negativa, aveva lavorato per 33 anni come artigiano falegname. Negli ultimi 3 anni era stato assunto in una falegnameria industriale, che produceva principalmente infissi in legno, dove era addetto alla rifinitura dei manufatti prima della fase di verniciatura. A questo scopo scartavetrava, levigava, incollava e stuccava l’infisso. Per questo lavoro si avvaleva di levigatori orbitali dotati di aspiratori, carta vetrata a dischi, scalpelli, spatole, nonché di collanti di tipo vinilico e di uno stucco bicomponente per legno (Sintolegno®) a base di resina poliesteri insatura, con stirolo come monomero legante e cariche inerti (polvere di legno, carbonato di calcio, etc). L’ambiente in cui lavorava, insieme ad altri tre colleghi, era provvisto di sistema di aspirazione generalizzata. Come dispositivi di protezione individuale (DPI), usava tappi acustici, guanti di gomma e scarpe antinfortunistiche.

La dermatite, insorta dopo circa un anno e mezzo dall’inizio dell’attività di rifinitore, era localizzata ai polpastrelli delle dita e caratterizzata da lesioni di tipo eritemato-desquamativo ad evoluzione xerotico-cheratosico-fissurativa, che in seguito si erano estese alla superficie flessoria delle dita ed a quella palmare delle mani. Le manifestazioni cutanee regredivano quando il paziente si asteneva dal lavoro per periodi di ferie o malattia (test di arresto/ripresa positivo).

Al momento della prima visita presso il Centro polidiagnostico regionale INAIL di Firenze, effettuata dopo un periodo di allontanamento dal lavoro per malattia comune intercorrente, si osservò solo lieve eritema alla superficie flessoria delle dita con modeste xe-

rosi e cheratosi diffuse anche al palmo delle mani (figura 1).



Figura 1 - Mano destra: eritema ai polpastrelli ed alla superficie flessoria delle dita con xerosi, cheratosi, diffuse anche al palmo delle mani, e microragadi.

Nell’ottobre del 2005, presso l’U.O. Autonoma Universitaria di Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale del Dipartimento di Scienze dermatologiche dell’Università di Firenze, fu eseguito un primo esame allergodiagnostico mediante patch test con gli apteni della serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale) 2005, i più comuni apteni delle serie “Resine poliesteri e poliviniliche” e con polveri, come tali, dei legni più frequentemente lavorati (okumé, abete, pino di Svezia e castagno), secondo le linee-guida SIDEV-GIRDCA 1999, con controllo anche a 7 giorni⁴. Fu dimostrata soltanto la sensibilizzazione nei confronti di benzoile perossido. I prick test, eseguiti con pneumoallergeni e con lattice, evidenziarono una reazione positiva a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Un secondo esame allergodiagnostico, praticato per scopi medico-legali, tenendo conto anche delle informazioni desunte dal documento di valutazione del rischio chimico ambientale, è stato effettuato nel marzo 2006 presso il Centro polidiagnostico INAIL, utilizzando, anche in tal caso, gli apteni della serie standard SIDAPA 2005, integrata con le serie aggiuntive “Resine

poliesteri”, “Resine poliviniliche” e “Falegnami”*, in uso presso detto Centro, seguendo le stesse linee guida SIDEV-GIRDCA. Sono state ottenute reazioni positive ai seguenti apteni: balsamo del Perù 25%, ++; profumi mix 8%, +; neomicina solfato (C₂₃H₄₆N₆O₁₃, CAS 1405-10-3) 25%, +; cobalto cloruro (COCl₂·6H₂O, CAS 7791-13-1) 1%, ++; anidride maleica (C₄H₂O₃, CAS 108-31-6) 1%, ++; benzoile perossido (C₁₄H₁₀O₄, CAS 94-36-0) 2%, ++; *p-ter*-butilcatecolo (C₁₀H₁₄O₂, CAS 98-29-3) 0,25%, ++ (figura 2). In base a tali risultati, all’anamnesi lavorativa e alla positività del test di arresto/ripresa è stata formulata

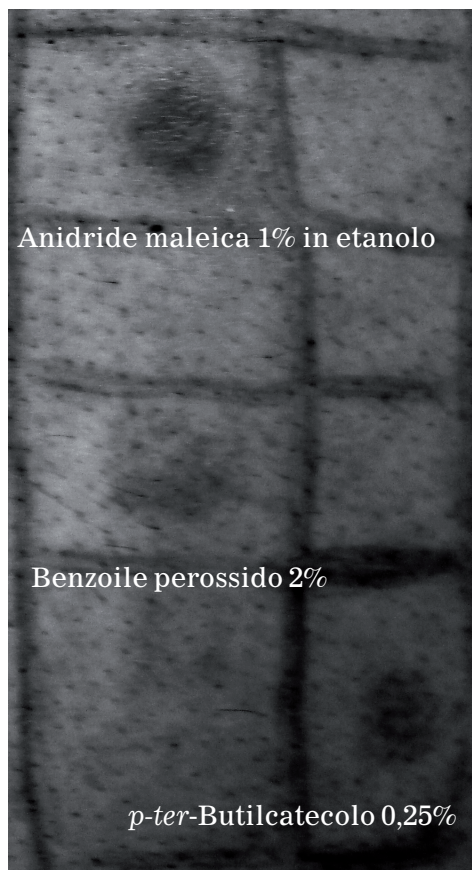


Figura 2 - Dall’alto in basso e da sinistra a destra reazioni positive a 72 ore ad anidride maleica (++) , benzoile perossido (++) e *p-ter*-butilcatecolo (++) .

la diagnosi medico-legale di dermatite allergica da contatto (DAC) professionale delle mani, tabellata alla voce 42.02 della NTMPIA (Nuova Tabella delle Malattie Professionali dell’Industria e dell’Agricoltura, DPR 336,1994).

*Apteni Diagent, F.I.R.M.A. SpA, Firenze.

Discussione

Alle reazioni osservate nei confronti di balsamo del Perù, profumi mix e neomicina solfato può essere attribuita rilevanza clinica conosciuta passata e/o attuale non professionale, ma comunque interferente sulla DAC in oggetto, in quanto questi apteni sono verosimilmente presenti, i primi due, in saponi, creme idratanti per il “dopo lavoro” e più genericamente in cosmetici, ed il terzo in creme o pomate usate, probabilmente, anche per la terapia della dermatite in atto o di altre affezioni dermatologiche non riferite all’anamnesi. Hanno invece una rilevanza clinica attuale primaria professionale, in quanto dovute al contatto con lo stucco poliestere, le sensibilizzazioni nei confronti di anidride maleica, benzoile perossido, cobalto cloruro e *p-ter*-butilcatecolo. L’anidride maleica, monomero del sistema poliestere, è stata identificata, già dagli anni ’60 come una delle più importanti cause di sensibilizzazione nella relativa DAC⁵. Tra i catalizzatori ed indurenti delle resine, quindi anche delle poliesteri insature, una delle sostanze più usate è il benzoile perossido^{3,6}, mentre i sali di cobalto, come cobalto naftenato, hanno un più specifico uso come acceleratori della polimerizzazione delle resine poliesteri^{7,8}. Infine a tracce di *p-ter*-butilcatecolo, impiegato per la sintesi del cross-legante stirene o come inibitore della polimerizzazione, sono attribuiti alcuni casi di DAC da resine poliesteri insature utilizzate per la manifattura di arti artificiali^{3,9}.

Per quanto riguarda il quadro clinico sono opportune alcune considerazioni. Come spesso avviene nella DAC da resine, specialmente le epossidiche, le lesioni, dopo fugaci episodi eritemato-papulo-vescicolari, si stabilizzano in una fase cronica, xerotica e cheratosica, confinata alla superficie palmare della mani¹⁰. Nel paziente questo particolare quadro poteva, a nostro avviso, essere collegato, in parte, anche al suo stato atopico subclinico, documentato dalla reazione immunomediata a *Dermatophagoides pteronyssinus* e dalla atopìa mucosa della figlia.

Infine, un commento di ordine metodologico ed importante dal punto di vista medico-legale, merita la discrepanza dei risultati degli accertamenti allergodiagnostici eseguiti nell’ottobre 2005 nell’U.O. di Dermatologia allergologica dell’Università di Firenze e nel mar-

zo 2006, quindi dopo circa 5 mesi, presso il Centro polidiagnostico INAIL. Soltanto benzoile perossido è risultato positivo nelle 2 strutture, mentre anidride maleica, il sale di cobalto, *p-ter-butilcatecolo*, che non provocavano reazioni nella prima, davano reazioni positive nella seconda. Questa differenza non può essere attribuita al metodo che prevede l'adozione, nelle due strutture, dello stesso apparato testante, di materiale aptenico fornito dalla stessa ditta e degli stessi tempi di controllo. Secondo la nostra opinione, questa differenza potrebbe essere spiegata con un particolare "flare up" o "active sensitization" (sensibilizzazione attiva) indotti dal primo accertamento. Questo, in altre parole, non ha provocato entro 7-15 giorni la comparsa delle reazioni nelle zone precedentemente saggiate dall'apteno ma, in concorso con probabili contatti professionali ed extraprofessionali, solo l'aumento del livello di sensibilizzazione ("active sensitization"), per cui i successivi patch test, eseguiti con gli stessi apteni, hanno provocato reazioni specifiche. Del resto, come è noto, per confermare l'esistenza di una condizione di "flare up" deve essere ripetuto in sedi diverse il patch test che provocherà come di norma una reazione positiva a 72-96 ore. Questa opinione, del resto condivisa, ci pare essere l'unica in grado di spie-

gare la non rara circostanza di patch test con gli stessi apteni che, prima negativi, diventano positivi se ritestati per un successivo esame allergodiagnostico.

Bibliografia

1. Kanerva L, Tarvainen K, Estandler T, et al. Polyester resins. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg J E, et al (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlin: Springer, 2000; 76: 602.
2. Tarvainen K. Occupational dermatosis from plastic composites based on polyester resins, epoxy resins and vinyl ester resins. *People and Work* 1996; 11: 1.
3. Vincenzi C, Cameli N, Vassilopoulou A, et al. Allergic contact dermatitis due to benzoyl peroxide in an arm prosthesis. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 66.
4. Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. Edizione 1998. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
5. Jrasek I. Polisterové pryskirice a skelné lamináty. *Prac Léč* 1962; 3: 120.
6. Bourne L, Milner F. Polyester resin hazards. *Br J Ind Med* 1963; 20: 100.
7. Kanerva L, Kanerva K, Jolanki R, Estlander T. Cobalt: a possible sensitizer in personal computer (PC) mouse and polyester resins. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 362.
8. Minamoto K, Nagamo M, Inaoka T, et al. Occupational dermatosis among fiberglass-reinforced plastics factory workers. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 33.
9. Freeman S. Contact dermatitis of limb stump caused by p-tertiary butyl catechol in the artificial limb. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 68.
10. Francalanci S. Industria delle materie plastiche. In: Sertoli A (ed). *Dermatologia allergologica professionale ed ambientale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1991; vol I (21.12): 299.

Dermatite allergica da contatto professionale disidrosiforme da guanti e scarpe antinfortunistiche in un lavoratore sensibilizzato a dietiltiourea e a tiuramici

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

Riassunto. Viene presentato il caso di un operaio edile di 21 anni, sensibilizzato a dietiltiourea e tiuramici, che ha sofferto di una dermatite allergica da contatto disidrosiforme, prima alle superfici plantari, poi a quelle palmari, con successive riacutizzazioni plantari. Si è concluso che gli episodi plantari e palmari erano dovuti ai tiuramici presenti nelle parti in gomma delle scarpe antinfortunistiche e nei guanti e che le riacutizzazioni plantari erano attribuibili anche alla sensibilizzazione nei confronti della dietiltiourea, insorta successivamente per l'uso di scarpe da ginnastica come dispositivo di protezione individuale alternativo.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto disidrosiforme, gomma, dietiltiourea, tiuramici, dispositivi di protezione individuale.

Summary. *Occupational dyshidrotic allergic contact dermatitis from protective gloves and shoes in a worker sensitized to diethyl thiourea and thiurams.* The case of a 21-year old construction worker with no previous family or personal history of atopy, who was suffering from dyshidrotic allergic contact dermatitis firstly on the soles, then on the palms with subsequent relapses on the soles, is reported. Patch testing showed positive reactions to diethyl thiourea and thiuram mix. The lesions on the soles and palms were attributed to sensitivity to thiurams present in the rubber of the protective shoes and gloves. The relapses in the soles were also due to sensitivity to diethyl thiourea which was caused by trainers subsequently worn as alternative protective footwear.

Key words: occupational dyshidrotic allergic contact dermatitis, rubber, diethyl thiourea, thiuram, protective clothing.

Introduzione

Abbiamo ritenuto utile riferire questo caso per due motivi: innanzitutto perché ripropone nell'ambito della disidrosi quella che può essere considerata una variante e cioè la dermatite allergica disidrosiforme da contatto esogeno e/o endogeno; inoltre riporta l'attenzione sulle tiouree, acceleranti del processo di vulcanizzazione della gomma, elettivamente impiegate in alcuni manufatti.

Caso clinico

Giovanni E., di anni 21, con anamnesi fa-

miliare e personale negative per atopia, dal febbraio del 2000 lavora come operaio edile ed indossa come dispositivi di protezione individuale (DPI) guanti e scarpe antinfortunistiche. Riferiva che nel dicembre 2004 era stato interessato, in coincidenza con l'uso di un particolare tipo di scarpe antinfortunistiche, da una dermatite eritemato-edematosa e vescico-bollosa plantare, che era guarita con l'astensione dal lavoro e con la terapia corticosteroidica locale e antistaminica sistemica. Una ricaduta si era verificata 2 giorni dopo aver calzato nuovamente le stesse scarpe. Nel febbraio del 2005 lesioni sovrapponibili si erano presentate anche alla superficie palmare delle mani e delle dita ed erano regredite con

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. ssa 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 28 settembre 2006.

la stessa terapia. Il paziente non aveva più usato le scarpe antinfortunistiche ma scarpe di pelle e cuoio, talvolta scarpe da trekking e soprattutto da ginnastica e riferiva che alcune marche di queste ultime provocavano una riacutizzazione delle lesioni plantari.

Nel settembre 2005 è stato eseguito, secondo le linee guida SIDEV-GIRDCA 1999¹, presso il Centro polidiagnostico dell'INAIL di Firenze, esame allergodiagnostico mediante patch test utilizzando gli apteni della serie standard SIDAPA 2005, delle serie addizionali edili e scarpe (Apteni Diagent, FIRMA S.p.A, Firenze), nonché frammenti della scarpa antinfortunistica fornita dal paziente e precisamente di tomaia (parte esterna ed interna) e di soletta sia come tali sia dopo immersione per 7 giorni in acqua distillata. Reazioni positive (++) sono state osservate nei confronti di tiuram mix 1% [tetrametiltiuram monosolfuro 0,25%, $C_6H_{12}N_2S_3$, CAS 97-74-5; tetrametiltiuram disolfuro 0,25%, $C_{16}H_{12}N_2S_4$, CAS 137-26-8; tetraetiltiuram disolfuro 0,25%, $C_{10}H_{20}N_2S_4$, CAS 97-77-8; dipentametiltiuram disolfuro 0,25%, $(C_5H_{10}NCS)_2$, CAS 94-37-1] e dietiltioureica (DETU) 1% [$(C_2H_5NH)_2CS$, CAS 105-55-5], mentre solo il frammento della tomaia pretrattato ha provocato una reazione dubbia di tipo eritematoso. Da notare che patch test eseguiti precedentemente in altra sede erano risultati negativi per gli apteni della serie standard SIDAPA e giudicati positivi per il materiale di imbottitura della tomaia e per la soletta delle scarpe antinfortunistiche, saggiati come tali.

L'istruttoria medico-legale è stata pertanto conclusa con la diagnosi di dermatite allergica da contatto (DAC) disidrosiforme professionale da vulcanizzanti della gomma, tabellata alla voce 42/3 della NTMPIA (Nuova Tabella delle Malattie Professionali dell'Industria e dell'Agricoltura, DPR 336/'94). Pertanto è stata confermata l'inabilità temporanea assoluta con la relativa indennità e l'operaio è stato rinviato alla sede INAIL di provenienza per la valutazione del danno biologico.

Discussione

Come è noto per *pompholyx* si intende una forma di eczema del palmo delle mani (*cheiropompholyx*) e della pianta dei piedi (*podo-*

pompholyx) con grosse vescicole e scarso eritema, ad eziopatogenesi multifattoriale (ereditarietà, atopia, stagione calda ed iperidrosi con rottura dei dotti sudoriferi cui si deve la vescicolazione, stress, reazione idica di tinea pedis per il *cheiropompholyx*). Per alcuni casi è stata suggerita la sensibilizzazione ad apteni che agirebbero per contatto esogeno e/o endogeno^{2,3}. In tal caso però il *pompholyx* assumerebbe peculiari caratteristiche quali: la non stagionalità estiva; la positività dei patch test, del test arresto-ripresa, del challenge test orale; l'asimmetria delle lesioni; la prevalente localizzazione alle dita; la più evidente presenza di eritema e di edema^{4,5}, espressione di una maggiore acuzie. Per tali motivi alcuni Autori preferiscono parlare di DAC disidrosiforme o *pompholyx*-simile che può essere riprodotta eseguendo il patch test con l'aptene sensibilizzante sulle eminenze tenari^{3,4}. Il nostro caso potrebbe essere considerato un esempio di questo particolare quadro clinico a localizzazione plantare e palmare⁶.

Merita una considerazione anche la sensibilizzazione a DETU. Alcuni acceleranti del processo di vulcanizzazione della gomma, come pochi altri apteni della serie standard SIDAPA, sono usati in settori tra loro molto diversi, come ad esempio quello dei farmaci (tetraetiltiuram disolfuro, per la terapia dell'alcolismo) e dei pesticidi (carbammati). Per questo i rischi relativi alla loro sensibilizzazione esulano da quello principale del contatto con gli elastomeri. E' questo il caso delle tiouree che si trovano anche nella carta per fotocopie con sistema diazo, negli sverniciatori, nei nastri adesivi, sulla frutta e sui vegetali quali metaboliti dei carbammati venendo a configurare un rischio non solo per gli operatori ma anche per i consumatori. Del resto anche nel settore degli elastomeri le tiouree, e tra queste in particolare DETU, sono acceleranti della vulcanizzazione soprattutto della gomma neoprene, utilizzata in alternativa a tiuramici e carbammati per la fabbricazione degli articoli sportivi come scarpe da ginnastica, tute da sub, maschere subacquee, etc⁷. Il nostro paziente aveva talvolta sostituito le scarpe antinfortunistiche in dotazione, responsabili della DAC professionale, con scarpe da trekking e da ginnastica e riferiva che di queste alcune, subito scartate, gli provocavano una riacutizzazione della sintomatologia.

Si potrebbe concludere quindi che gli episodi plantari e palmari fossero rispettivamente dovuti ai tiuramici delle parti in gomma delle scarpe ed ai guanti. L'uso successivo di calzature di tipo sportivo ha indotto la sensibilità a DETU, responsabile con i tiuramici delle riacutizzazioni della DAC disidrosiforme plantare. Infine la nostra osservazione conferma che non sembra esistere una sensibilità crociata tra DETU, dibutiltiourea e difeniltiourea.

Bibliografia

1. Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. Edizione 1998. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
2. Meneghini CL. Contact and microbial allergy in pompholyx. *Contact Dermatitis* 1974; 5: 46.
3. Mennè T, Hjorth N. Pompholyx-dyshidrotic eczema. *Semin Dermatol* 1983; 2: 75.
4. Farli M, Lombardi P, Giorgini S, et al. Osservazioni sulle reazioni ai patch test sulla regione palmare. *Ann It Derm Clin Sper* 1985; 39: 155.
5. Sertoli A. Dermatite allergica da contatto: aspetti clinici. In: Sertoli A (ed). *Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1991; vol 1: 127.
6. Condè-Salazar L. Rubber dermatitis: clinical forms. *Dermatol Clin* 1990; 8: 49.
7. Belsito DV. Rubber. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JL, et al (eds). *Handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer, 2000; 195.

Patologia cutanea ambientale (a cura di Domenico Bonamonte)

Influenze dell'ambiente sulla xerosi dell'anziano: considerazioni patogenetiche e preventive

Domenico Bonamonte e Anna Maria Biscozzi

La xerosi (dal greco *xerós*=secco e *ósis*=condizione) è una modificazione "parafisiologica" della cute del soggetto anziano, tipicamente associata a prurito. Pur trattandosi di una condizione comune, raramente la xerosi rappresenta un motivo di visita dermatologica¹. I pochi dati epidemiologici indicano una prevalenza variabile dal 29% all'85%²⁻⁵; tuttavia, l'esperienza quotidiana indica che, seppur periodicamente, la quasi totalità degli anziani presenta xerosi, spesso trascurata e considerata di secondaria importanza.

La severità della xerosi aumenta con il passare delle decadi, con quadri più manifesti nella fascia di età compresa fra 80 e 90 anni⁶; sembra inoltre che l'allettamento rappresenti un importante fattore di rischio⁷.

La xerosi senile, principalmente localizzata agli arti inferiori, si presenta sotto forma di cute secca, finemente fissurata e desquamante. Il quadro è tipicamente pruriginoso e la severità del prurito sembra essere correlata statisticamente con il grado di xerosi⁸. Frequente complicanza è l'eczema asteatotico, legato probabilmente al fatto che i cheratinociti, allo scopo di ripristinare i lipidi allontanati dai tensioattivi e quelli costitutivamente deficitari, producono elevate quantità di citochine e fattori di crescita responsabili del processo infiammatorio.

Eziopatogenesi

Come per tutte le modificazione morfo-funzionali della cute senile,

la xerosi riconosce cause endogene, primitivamente cutanee o secondarie a cause internistiche, e cause esogeno-ambientali.

Cause endogene

La cute dell'anziano presenta differenze anatomiche e fisiologiche rispetto a quella del soggetto giovane; tuttavia, queste modificazioni non sempre sono univocamente interpretabili. In molte aree i cheratinociti appaiono meno regolarmente allineati sulla membrana basale, presentando inoltre dimensioni, forma e tintorialità meno uniformi⁹.

Il tempo di "turnover" dei cheratinociti sembra essere dimezzato nella cute senile rispetto a quella del giovane, con conseguente aumento dello spessore epidermico^{10,11}. Da uno studio sulla frequenza delle mitosi dei cheratinociti in sede addominale, in differenti epoche della vita, emerge che le stesse aumentano fino alla 5^a decade di vita per evolvere verso un progressivo decremento¹². Al riguardo, la ridotta epidermopoiesi determina una diminuita capacità di riparazione delle ferite nel soggetto anziano rispetto al giovane¹³.

Anche le ghiandole sebacee subirebbero cambiamenti morfo-funzionali col passare dell'età: secondo alcuni Autori¹⁴ le dimensioni ghiandolari aumenterebbero nella cute senile a causa del rallentamento del "turnover" cellulare. Quest'ultimo dato, tuttavia, non sembra essere confermato da altri studi¹⁵, secondo cui nella cute senile le dimensioni delle ghiandole

sebacee sarebbero ridotte, mentre vi sarebbe, accanto alla riduzione del numero delle cellule, un aumento volumetrico del singolo sebocita. Da un punto di vista funzionale, la produzione di sebo si riduce progressivamente, con una percentuale stimata per ogni decade del 23% per il sesso maschile e del 32% per quello femminile¹⁶.

Sebbene queste modificazioni ghiandolari siano state considerate da molti elemento causale importante, non sembrano tuttavia rivestire un reale ruolo patogenetico nella xerosi dell'anziano alla luce delle più recenti acquisizioni.

Per quel che riguarda la composizione lipidica, nella cute del soggetto anziano sembra esserci un cambiamento di tipo qualitativo piuttosto che quantitativo¹⁷. Secondo alcuni Autori^{18,19}, la cute senile presenta un deficit qualitativo e/o quantitativo delle ceramidi epidermiche. Alcune indagini sottolineano inoltre modificazione nella composizione in acidi grassi²⁰.

Studi finalizzati a misurare il contenuto di acqua dello strato corneo sono giunti a conclusioni discordanti²¹⁻²³. In base a misurazioni corneometriche, la cute xerotica presenta uno strato corneo con ridotto contenuto di acqua²²; tuttavia, questi cambiamenti possono essere osservati anche nella cute secca del soggetto giovane, escludendo quindi alterazioni età-dipendenti. Contrariamente a quanto avviene nello strato corneo, il contenuto globale epidermico di acqua è addirittura superiore nell'anziano rispetto al giovane¹⁹. Anche le misurazioni evaporimetriche eseguite in vari

studi non hanno portato a risultati univoci^{24,25}. Sembra tuttavia che con il passare degli anni la perdita transepidermica di acqua (Trans Epidermal Water Loss, TEWL) tenda a ridursi, con una tendenza della cute a conservare il contenuto di acqua¹⁹.

Engelke *et al*¹⁹, studiando l'espressione delle cheratine nella cute xerotica, hanno messo in evidenza alterazioni nella differenziazione e proliferazione epidermica. Al riguardo, gli Autori hanno dimostrato una riduzione delle cheratine K₁ e K₁₀, correlate alla differenziazione cheratinocitaria, ed una anomala espressione in sede sovrabasale di K₅ e K₁₄, citocheratine normalmente espresse nello strato basale. Gli stessi Autori hanno pure documentato, già nello strato granuloso, una prematura espressione di involucrina, una proteina normalmente espressa nello strato corneo. Queste modificazioni, pur se significativamente importanti nel determinismo della xerosi, non sono però correlate con l'età, essendo comuni anche nella xerosi del soggetto giovane.

Fra i fattori endogeni responsabili di xerosi dell'anziano bisogna tener conto infine del ruolo concausale di patologie preesistenti, quali insufficienza renale di grado severo, deficit nutrizionali (soprattutto di zinco ed acidi grassi essenziali), patologie tiroidee, disordini neurologici, tumori maligni, infe-

zione da HIV, e dell'assunzione di svariati farmaci, come ad esempio antiandrogeni e diuretici²⁶.

Cause esogene

E' convinzione ampiamente condivisa che il clima freddo con bassa umidità ambientale rivesta importanza fondamentale nel determinismo della xerosi senile. Da studi condotti sul topo, emerge che l'esposizione al freddo secco provoca un aumento del peso dello strato corneo e dello spessore epidermico con corrispettiva riduzione di TEWL. Il freddo secco provoca infatti dapprima (entro 48 ore) iperproliferazione epidermica indotta dalla IL-1 α , seguita da un incremento della funzione di barriera epidermica nel giro di 1-2 settimane. Questo tipo di adattamento cutaneo alle condizioni climatiche ambientali non differisce, almeno nel topo, fra giovane e anziano²⁷.

Nell'epidermide xerotica del soggetto anziano vi sarebbe una riduzione del contenuto lipidico totale, soprattutto di colesterolo, responsabile della maggiore suscettibilità al danno di barriera e del tipico peggioramento delle manifestazioni cliniche durante l'inverno^{28,29}. Il ridotto contenuto lipidico epidermico subisce ulteriore depauperamento a causa dell'effetto delipidizzante dei detergenti. Questi ultimi, infatti, nati per rimuovere i lipidi dello sporco, allontanano anche il

film lipidico cutaneo con conseguente danno della barriera epidermica. All'effetto acuto sul film idrolipidico si aggiunge l'"effetto somma" da lavaggi ripetuti nel tempo: è stato infatti dimostrato che dopo ogni deterzione una percentuale variabile dall'1% al 10% di tensioattivo rimane come reservoir cutaneo dopo il risciacquo³⁰.

Terapia e prevenzione

A scopo preventivo, l'uso di umidificatori ambientali può contribuire a una certa soluzione del problema. La frequenza del bagno o della doccia va ridotta allo stretto necessario e la temperatura dell'acqua deve essere inferiore a 35°C. E' importante che il bagno o la doccia siano di breve durata, che il detergente sia opportunamente diluito e che vi sia un risciacquo accurato. Il risciacquo abbondante ed accurato serve ad allontanare con l'acqua sia lo sporco che lo stesso detergente.

È opportuno che l'anziano utilizzi detergenti di tipo "non ionici", come gli alchilglucosidi ad azione molto delicata. Sono inoltre da preferire detergenti che contengano nella loro composizione ingredienti ad azione idratante (ad esempio, pantenolo), emolliente (oli vegetali) ed antinfiammatoria (ad esempio, la camomilla). Utilissimo è l'impiego di idratanti ed emollienti subito dopo la deterzione, meglio se su pelle ancora umida.

Summary. *Exogenous-environmental influences on elderly xerosis: pathogenetic and preventive considerations.* Xerosis is a "paraphysiological" alteration of the skin in the elderly, typically associated with pruritus. There are underlying endogenous causes (keratinocytes "turnover" time reduced by half, morpho-functional changes of the sebaceous glands, qualitative changes of the lipid composition), and exogenous-environmental causes (a cold climate with low environmental humidity, the delipidizing effect of detergents). The few epidemiological studies available indicate a prevalence ranging from 29% to 85%. The severity of xerosis increases with advancing age, and the most manifest clinical pictures are present in subjects aged between 80 and 90 years. Senile xerosis, mainly localized on the inferior limbs, presents as dry skin, which is finely fissured and desquamating, and is characteristically pruriginous. Asteatotic eczema is a frequent complication. As a preventive measure, the frequency of bathing or showering must be reduced to the minimum necessary, and should be carried out as quickly as possible. Detergents (preferably "non ionic", such as alkyl glucosides that have a very delicate action) used must be adequately diluted and the patient must carefully rinse off all residue.

Key words: xerosis, pruritus, skin physiology, environment, detergents.

Bibliografia

- Smith DR, Leggat PA. Prevalence of skin disease among the elderly in different clinical environment. *Austr J Ageing* 2005; 24: 71.
- Droller H. Dermatologic findings in a random sample of old persons. *Geriatrics* 1955; 10: 421.
- Beauregard S, Gilchrest BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1638.
- Hara M, Kikuchi K, Watanabe M, et al. Senile xerosis: functional, morphological and biochemical studies. *J Geriatric Dermatology* 1993; 1: 111.
- Gilchrest BA. Pruritus in the elderly. *Sem Dermatol* 1995; 14: 317.
- Smith DR, Sheu HM, Hsieh FS, et al. Prevalence of skin disease among nursing home patients in southern Taiwan. *Int J Dermatol* 2002; 41: 754.
- Smith DR, Atkinson R, Tang S, et al. A survey of skin disease among patients in an Australian nursing home. *J Epidemiol* 2002;12: 336.
- Long CC, Marks R. Stratum corneum changes in patients with senile pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 560.

9. Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol* 1990; 122 (suppl. 35): 61.
10. Grove GL, Kligman AM. Age-associated changes in human epidermal cell renewal. *J Gerontol* 1983; 38: 137.
11. Cerimele D, Celleno L, Serri F. Physiological changes in ageing skin. *Br J Dermatol* 1990; 122 (suppl. 35): 13.
12. Thyringer JM, Katzberg AA. The effect of age on mitosis in the human epidermis. *J Invest Dermatol* 1959; 33: 35.
13. Goodson WH III, Hunt TK. Wound healing and ageing. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 88.
14. Kumar P, Barton SP, Marks R. Tissue measurements in senile sebaceous gland hyperplasia. *Br J Dermatol* 1988; 118: 397.
15. Ito N, Mashiko T, Sato Y. Morphological changes of sebaceous glands with ageing in human females: computer graphic analysis and ultrastructural study. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 570.
16. Jacobsen E, Billings JK, Frantz RA, et al. Age-related changes in sebaceous wax ester secretion rates in men and women. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 483.
17. Saint-Leger D, Francois AM. Stratum corneum lipids in skin xerosis. *Dermatologica* 1989; 178: 151.
18. Akimoto K, Yoshikawa N, Nigaki Y, et al. Quantitative analysis of stratum corneum lipids in xerosis and asteatotic eczema. *J Dermatol* 1993; 20: 1.
19. Engelke M, Jensen JM, Ekanayake S, et al. Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. *Br J Dermatol* 1997; 137: 219.
20. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, et al. Effect of ageing on sebaceous gland activity and on the fatty acid composition of wax esters. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 507.
21. Potts RO, Buras EM. In vivo changes in the dynamic viscosity of human stratum corneum as a function of age and ambient moisture. *J Soc Cosmet Chem* 1985; 36: 169.
22. Hashimoto-Kumasaka K, Takahashi K, Tagami H. Electrical measurement of the water content of the stratum corneum in vivo and in vitro under various conditions: comparison between skin surface hygrometer and corneometer in evaluation of the skin surface hydration state. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; 73: 335.
23. von Zglinicki T, Lindberg M, Roomans GM, et al. Water and ion distribution profiles in human skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; 73: 340.
24. Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1806.
25. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, et al. The aged epidermal permeability barrier. *J Clin Invest* 1995; 95: 2281.
26. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Derm Ther* 2003; 16: 254.
27. Choi EH, Kim MJ, Ahn SK, et al. The skin barrier state of aged hairless mice in a dry environment. *Br J Dermatol* 2002; 147: 244.
28. Ghadially R, Brown BE, Hanley K, et al. Decreased epidermal lipid synthesis accounts for altered barrier function in aged mice. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1064.
29. Rogers J, Harding C, Mayo A, et al. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and seasons. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 383.
30. Lodén M, Buraczewska I, Edlund F. The irritation potential and reservoir effect of mild soaps. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 91.

Dermatite atopica (a cura di Monica Corazza)

Lo score della dermatite atopica

Alessandro Borghi e Monica Corazza

Introduzione

In ambito dermatologico è particolarmente sentito il problema della misurazione oggettiva della severità di un'affezione cutanea. Ciò infatti consente di uniformare i parametri di valutazione clinica applicabili sia nella pratica quotidiana sia nell'esecuzione di studi sperimentali. La strutturazione di scale per la determinazione della gravità clinica di un quadro patologico attraverso l'assegnazione di un valore numerico, o punteggio, risponde all'esigenza di disporre di strumenti che permettano un'analisi standardizzata e di intelligibilità universale¹.

Nel caso specifico delle patologie dermatologiche, requisito essenziale di una scala di misurazione dovrebbe essere quello di valutare il grado di severità su diversi livelli. In particolare, andrebbero quantificati la gravità dei segni clinici, i sintomi a essi riferibili e l'entità dell'impatto emotivo correlato all'affezione in termini di riduzione della qualità di vita. In alcune malattie specifiche, inoltre, i referti di esami di laboratorio e di imaging strumentale completano la valutazione e influiscono sulla determinazione del punteggio complessivo. Da un punto di vista tecnico, efficacia e applicabilità sono caratteristiche imprescindibili per una scala di misurazione. Per questo vanno soddisfatti gli attributi di: *a*) validità, vale a dire la capacità di misurare ciò che effettivamente si intende quantificare; *b*) attendibilità, cioè la prerogativa di garantire una misurazione che sia riproducibile e

confrontabile e, all'atto pratico, ugualmente effettuabile da operatori diversi e in ambiti differenti; *c*) sensibilità, ossia di precisione nella determinazione di uno score; *d*) applicabilità di una scala, in termini di tempi e *e*) praticità della raccolta dei dati anche nell'attività ambulatoriale quotidiana².

Anche per quanto attiene alla dermatite atopica (DA), la possibilità di misurare la severità della patologia attraverso un sistema di scoring rappresenta un'esigenza che trova svariati ambiti di applicazione. Nell'esercizio ambulatoriale, ad esempio, può essere utile per stabilire oggettivamente l'entità dell'affezione al momento di scegliere un trattamento e per monitorarne l'evoluzione nel corso del successivo follow-up; nel contesto di studi clinici è indicato per il confronto di strategie terapeutiche alternative.

Lo score ottimale per la DA dovrebbe quantificare la gravità dell'eczema, acuto o cronico che sia, la sua estensione, la presenza di altre tra le proteiformi manifestazioni che costituiscono i segni clinici secondari della malattia e i sintomi soggettivi che ne derivano, in particolare il prurito³. Il prurito, infatti, condiziona numerosi aspetti della vita dei pazienti, quali la perdita di sonno e la conseguente stanchezza, la riduzione dell'attenzione a scuola o sul lavoro, il tono dell'umore, il disagio nella vita relazionale derivante dall'impulso al grattamento^{4,5}. L'impatto della DA nella sfera emotiva e nella condotta sociale del paziente andrebbe considerato nell'attribuzione di un punteggio.

Scale di misurazione per la dermatite atopica

Con riferimento alla DA, negli ultimi anni si è verificata la proposta di diverse scale. Tra esse, a oggi l'indice maggiormente testato in funzione dei criteri di efficacia risulta lo SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*). Messo a punto nel 1993 dalla European Task Force on Atopic Dermatitis, lo SCORAD valuta: *a*) l'estensione della patologia con la "regola del nove" (con punteggio variabile da 0 a 100; l'area coperta dal palmo della mano corrisponde all'1% della superficie cutanea complessiva); *b*) l'intensità sulla base di 6 parametri oggettivi (eritema, edema/papule, vescicolazione/sviluppo di croste, escoriazione, lichenificazione, secchezza delle superfici non coinvolte) a ciascuno dei quali è assegnato un punteggio da 0 a 3; *c*) il prurito e la perdita del sonno costituiscono i parametri di quantificazione della sintomatologia soggettiva (si attribuisce un punteggio da 0 a 10 al prurito e alla perdita di sonno riferiti agli ultimi 3 giorni e 3 notti)⁶. Il punteggio, calcolato attraverso una formula matematica ($A/5 + 7B/2 + C$, con *A* = estensione, *B* = intensità, *C* = sintomi soggettivi), varia da 0 a 103. In base all'indice SCORAD è stato proposto che la gravità della malattia venga definita lieve se lo score è <25, moderata se è compresa tra 25 e 50 e severa quando >50⁷. Nonostante la validità dimostrata dallo SCORAD nella valutazione complessiva della severità della dermatite atopica^{8,9}, è stata segnalata una certa significativa variazione interin-

dividuale nella assegnazione dei valori di estensione e di intensità oggettiva¹⁰.

Per un impiego nella pratica clinica di tutti i giorni, è stata elaborata una versione semplificata dello SCORAD, il TIS score (*Three-Item Severity score*), che considera eritema, edema/papule ed escoriazione, su una scala da 0 a 3¹¹.

L'indice SASSAD, *Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis*, considera 6 aspetti clinici dell'eczema costituzionale, ossia eritema, essudazione, escoriazione, secchezza, fissurazione e lichenificazione attribuendo a ciascuno un punteggio variabile da 0 a 3 (0: assente, 1: lieve, 2: moderato, 3: grave), in 6 differenti sedi anatomiche (braccia, mani, gambe, piedi, capo e collo, tronco)¹². Per ogni distretto cutaneo, dalla somma dei punteggi assegnati ai 6 segni clinici si ottiene uno score, che risulterà compreso tra 0 e 18. I punteggi delle 6 sedi anatomiche vanno a questo punto addizionati per ottenere il valore complessivo. Lo score massimo realizzabile ammonta a 108. L'indice non prevede l'analisi dell'estensione della patologia, né include sintomi soggettivi. Gli autori ne propongono l'impiego sia per studi clinici di efficacia di una terapia sia per analisi di carattere epidemiologico.

Sebbene la scala sia di semplice e rapida applicazione, al momento esiste un unico studio¹³ di attendibilità del sistema, che rileva peraltro una significativa variabilità tra diversi osservatori nella stima numerica della severità dei differenti parametri clinici.

Il *6-Area Total Body Severity Assessment* (TBSA) è una variante del SASSAD, che, mantenendo analoga struttura, valuta infiltrazione/vescicolazione invece di lichenificazione¹⁴.

L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI)¹⁵ assegna un valore numerico da 0 a 6 all'estensione della patologia in 4 regioni anatomiche, a ciascuna delle quali corrisponde una percentuale della superficie cutanea complessiva (capo, 10% dell'area corporea; tronco, 30%; arti superiori, 20%; arti inferiori, 40%). I punteggi sono attribuiti come segue: 0 in caso di mancato coinvolgimento della sede anatomica, 1 in presenza di estensione <10%, 2 in caso di estensione compresa tra 10% e 29%, 3 tra 30% e 49%, 4 tra 50% e 69%, 5 tra 70% e 89%, 6 tra 90% e 100%. La stima dell'estensione in percentuale si ottiene con la "regola del nove". Un secondo punteg-

gio, compreso tra 0 e 3, è poi assegnato ai seguenti parametri clinici: eritema (E), infiltrazione/papule (I), escoriazione (Ex) e lichenificazione (L). Lo score complessivo si calcola con questa formula matematica: Capo [(E+I+Ex+L) x estensione x 0,1] + Arti superiori [(E+I+Ex+L) x estensione x 0,2] + Tronco [(E+I+Ex+L) x estensione x 0,3] + Arti inferiori [(E+I+Ex+L) x estensione x 0,4].

Punto di forza dell'indice EASI è la sua rapidità di applicazione, stimata intorno a 5 minuti per paziente. Come l'indice SASSAD, anche l'EASI non prevede l'inclusione del prurito tra i parametri di valutazione.

Sulla falsa riga dei sistemi presentati, con variazioni relative ai parametri clinici di misurazione e alle superfici corporee analizzate, sono state costruite altre scale, quali la *Costa's Simple Scoring System* (SSS), la *Basic Clinical Scoring System* (BCSS), la *Atopic Dermatitis Severity Index* (ADSI), la *Rajka and Langeland Scoring System*, l'*Assessment Measure for Atopic Dermatitis* (ADAM) che tuttavia non hanno trovato larga applicazione in letteratura².

Menzione particolare va riservata al *Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis* (OSAAD), trattandosi del più recente indice descritto, che peraltro si discosta radicalmente per impostazione dai precedenti¹⁶. È prevista la misurazione della transepidermal water loss (TEWL) per 45-60 secondi (Tewameter TM 300), in condizioni ambientali standardizzate, su cute non coinvolta, su cute lievemente affetta e su cute coinvolta in modo severo dalla DA. Segue la misurazione dello stratum corneum hydration (SCH) sulle medesime superfici cutanee selezionate per la determinazione della TEWL, utilizzando un corneometro (Corneometer 825). Infine, attraverso l'elaborazione di un programma informatico si calcolano la superficie cutanea risparmiata e quelle affette in misura lieve e severa (body surface area uninvolved, mildly involved, severely involved). L'indice OSAAD si ottiene inserendo i valori misurati in una equazione matematica.

Il vantaggio offerto da OSAAD sugli altri sistemi è rappresentato dalla oggettività garantita dalla misurazione strumentale delle variabili dello score. Inoltre, questa metodologia soddisfa i criteri di validità e sensibilità, nonché la riproducibilità dell'indice. La necessità di disporre dell'adeguata strumentazione, la

scarsa praticità dei rilevamenti strumentali e i tempi richiesti per l'elaborazione elettronica dell'immagine sono una limitazione per l'impiego del sistema OSAAD nella routine ambulatoriale.

Considerazioni

La mancanza di uniformità nella scelta dei parametri di valutazione tra le differenti scale rappresenta un primo limite, che non rende verosimile il confronto tra i risultati di studi clinici condotti con sistemi di misurazione diversi. In aggiunta, le scale presentate non sono state sempre appropriatamente testate per i parametri di validità, attendibilità, sensibilità e applicabilità, necessari per garantire l'efficacia dello strumento di misurazione.

La continua proposta di nuove scale di misurazione riflette la difficoltà di mettere a punto un sistema esaustivo e completo di quantificazione oggettiva di una patologia complessa, nei segni e nei sintomi, quale la DA. D'altro canto, la possibilità di disporre di un indice di elezione, standard e universalmente riconosciuto, agevolerebbe la strutturazione e l'interpretazione degli studi sperimentali per la verifica e la comparazione di strategie terapeutiche. Un sistema che coniughi completezza di indagine ed efficacia testata sperimentalmente rappresenta un obiettivo importante. Allo stato attuale, l'adozione di uno tra i diversi sistemi a disposizione dipende dalle esigenze del caso. Analisi epidemiologiche, condotte su larghi numeri di pazienti e che non richiedono un esame clinico dettagliato, prediligono l'impiego di scale di rapida compilazione. Gli studi terapeutici, al contrario, si avvalgono di preferenza di sistemi che documentano con maggiore accuratezza variazioni nell'obiettività clinica della malattia.

Nella pratica clinica si consiglia l'impiego dello SCORAD, l'indice più completo e più ampiamente testato, oltre che di semplice computazione in ambito ambulatoriale. Gli indici TIS, SASSAD e EASI rappresentano valide alternative al precedente.

Per concludere, nessuna delle scale presenti in letteratura tiene in debita considerazione la qualità di vita dei pazienti affetti da DA, né valuta parametri ematochimici indicativi di attività della patologia¹⁸⁻²⁰ o di diatesi atopica del paziente.

Summary: *Severity scoring systems of atopic dermatitis.* Methods of assessing the objective severity of atopic dermatitis are required both in everyday clinical practice and in therapeutic trials. A scoring system should combine the assessment of objective symptoms such as the extent and intensity of the disease, subjective criteria such as itching and sleep disturbance, and quality of life measurement. To be suitable, a scale should also satisfy properties like validity, reliability, sensitivity, and ease of use. A remarkable number of scores for assessing the clinical severity and therapeutic outcome in atopic dermatitis have been proposed in recent years. In this paper the main atopic eczema severity scales are presented. The array of scales reflects the fact that no measurement tool is able to perfectly assess the disease state of a patient. Moreover, with the exception of the SCORAD index, the scores described in the literature require further adequate quality testing to confirm their usefulness.

Key words: atopic dermatitis, scoring systems, severity criteria, properties of measurement scales.

Bibliografia

- Williams HC. Is a simple generic index of dermatologic disease severity an attainable goal? *Arch Dermatol* 1997; 133: 1451.
- Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol* 2000; 136: 763.
- Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44.
- Evers AW, Lu Y, Duller P, et al. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1275.
- Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 289.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis; the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186: 23.
- Pucci N, Novembre E, Cammarata MG, et al. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of the SCORAD index. *Allergy* 2005; 60: 113.
- Kunz B, Oranje AP, Labrèze L et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195: 10.
- Gelmetti C, Colonna C. The value of SCORAD and beyond. Towards a standardized evaluation of severity. *Allergy* 2004; 59: 61.
- Oranje AP, Stalder JE, Taieb A, et al. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 28.
- Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, et al. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 356.
- Berth-Jones J. Six-area, six-sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 135: 25.
- Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Reliability testing of the Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis severity score. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1057.
- Van Joost TH, Kozel MMA, Tank B et al. Cyclosporine in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 922.
- Cherill R, Graeber R, Hanifin J, et al. Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 48.
- Angelova-Fischer I, Bauer A, Hipler UC, et al. The Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (OSAAD) score: validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 767.
- Charman CR, Venn AJ, Williams H. Measuring atopic eczema severity visually: which variables are most important to patients? *Arch Dermatol* 2005; 141: 1146.
- Czech W, Krutmann J, Shopf E, et al. Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive measure for atopic activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 351.
- James JM, Kagey-Sobotka A, Sampson HA. Patients with severe atopic dermatitis have activated circulating basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1155.
- Leung TF, Ma KC, Hon KL, et al. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 296.

Recensioni

(a cura di Paolo Lisi)

Terapia antinfettiva. F. Paradisi. 572 pagine, 53 figure in bianco e nero, 211 tabelle. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2007 (€ 42,00).

E' innegabile che la scoperta degli antibiotici ha rappresentato e tuttora rappresenta una delle pietre miliari della storia della medicina e ha ridotto fortemente la morbosità e la mortalità per malattie infettive contribuendo a innalzare l'aspettativa di vita del genere umano. E' altrettanto fuori dubbio che nell'ultimo decennio la ricerca farmacologica in questo settore della medicina ha subito una battuta di arresto, "come se non vi fosse più nulla da scoprire e l'armamentario terapeutico fosse ormai tale da rendere superfluo un ulteriore sforzo della ricerca". La ricerca clinica, tuttavia, non si è fermata, anche perché il mondo dei microrganismi patogeni ha subito continue mutazioni, che hanno condizionato la proposta di nuove modalità d'impiego degli antibiotici e nuove linee-guida. Sono queste considerazioni che hanno indotto Franco Paradisi, Professore ordinario di Clinica delle Malattie infettive dell'Università degli studi di Firenze, a scrivere un libro di pratica e rapida consultazione, avvalendosi della collaborazione di Colleghi infettivologi delle Università di Firenze, Milano e Roma, ma anche di allergologi, chemioterapisti, dermatologi, microbiologi e pneumologi.

La materia trattata è stata suddivisa in 3 parti, la prima delle quali è dedicata alle Caratteristiche generali degli antibiotici e in particolare ai meccanismi d'azione degli stessi, alle resistenze batteriche, alla farmacocinetica e farmacodinamica dei chemioantibiotici. Nella seconda, invece, sono esaminate le varie Classi di antibiotici, non trascurando di questi i possibili effetti collaterali. Ampio spazio, infine, viene riservato alle Applicazioni cliniche degli antibiotici, suddivise negli 8 capitoli della terza parte del libro. Uno di questi è dedicato alla Terapia delle più comuni affezioni d'interesse dermatologico e venereologico.

Atlante di Dermocosmetologia correttiva. G. Calabrò, R. Barbati. 96 pagine, 160 figure a colori. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2007 (€ 25,00).

E' un piccolo ma molto interessante ed originale atlante dalla veste tipografica eccellente. Originale per la materia trattata, ma anche per il fatto che il testo è bilingue in italiano e inglese.

Le Autrici, appartenenti a due delle più importanti Scuole dermatologiche italiane quelle dell'Università degli studi di Napoli Federico II e di Roma Tor Vergata, prendono in esame il camouflage, una tecnica di Dermocosmetologia correttiva che attraverso l'idratazione, la neutralizzazione della discromia per applicazione di uno o più correttori e di una cipria fissante, e la finale vaporizzazione permette di mascherare gli inestetismi cutanei, sia transitori sia permanenti. Nel volume sono illustrati, mediante un'accurata documentazione fotografica, i risultati ottenuti in pazienti affetti da acne, alopecia delle sopracciglia, angiomi, cheloidi, cicatrici, couperose, esiti di ustione, melasma, nevi melanocitari, vitiligine, rosacea, ... E' questo un settore della Dermatologia che merita di non essere trascurato, anche perché oggi, per definizione, la salute non è solo l'assenza di malattia, ma lo stato di benessere fisico e psichico dell'individuo. E in questo senso il camouflage può essere molto utile per superare molti conflitti psicologici e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Notiziario

Congressi

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

12-14 giugno 2007

9th Contact Dermatitis – State of the art issues
Hershey, Pennsylvania, USA, Hotel Hershey
Segreteria organizzativa: Milton S. Hershey Medical Center
Department, of Continuing Education, PO Box 851,
Hershey, PA 17033-0851
tel: 717-531-6483
e-mail: continuingEd@hmc.psu.edu
internet: www.hmc.psu.edu/ce

13-16 giugno 2007

2nd World Congress on Work-related and Environmental Allergy
6th International Symposium on Irritant Contact Dermatitis
Congress Centrum Neue Weimarhalle,
UNESCO platz 1, D 99423 Weimar, Germany
Presidenti: P. Elsner, K. Alanko, H.I. Maibach
Segreteria organizzativa: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH
tel: 0049 3641 35330; fax: 0049 3641 3533271
e-mail: woreal@conventus.de

20-23 giugno 2007

XIV Congresso Nazionale AIDA
Centro Congressi Palace Hotel, Bari
Presidente: G.L. Giovane
Segreteria organizzativa: Meeter Organizzazione Congressi
Via S. Tronchese 22, 00188 Roma
tel: 0633680034; fax: 0633680033
e-mail: congressi@meeter.it

21-24 giugno 2007

2nd International Congress on Psoriasis
Palais des Congrès, Paris, France
Presidente: L. Dubertret
Segreteria organizzativa: Psoriasis 2007 c/o MCI
24 rue Chauchat, 75009 Paris, France
tel: 33 1 53858259; fax: 33 1 53858283
e-mail: pso2007INFO@mci-group.com

27-30 settembre 2007

Contact Down Under
Holiday Inn Hotel, 22 View Avenue, Surfers Paradise, Queensland 4217, Australia
Presidente: A Howard
Segreteria organizzativa: The Australasian College of Dermatologists
PO Box 2065, Boronia Park NSW 211, Australia
tel: 61 2 87650242; fax: 61 2 97362194
e-mail: admin@dermcoll.asn.au
internet: dermcoll.asn.au

1-5 ottobre 2007

21st World Congress of Dermatology
La Rural Convention Center, Sarmiento Ave. 2704, Buenos Aires, Argentina
Presidente: R.L. Galimberti
Segreteria organizzativa: Ana Juan Congressos Malasia 884, CI426BNB, Buenos Aires, Argentina
tel: 54 11 47779449; fax: 54 11 47711536
e-mail: info@dermato2007.org
internet: www.dermato2007.org

8-10 novembre 2007

7° Congresso nazionale SIDAPA
Forum Guido Monzani
Presidenti: A. Giannetti, S. Seidenari
Segreteria organizzativa: SGC Congressi
Via S. d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)
tel: 0818154619; fax: 0815044177
e-mail: sidapa2007@sgccongressi.it
internet: www.sgccongressi.it

TANTI VANTAGGI IN UN COLPO SOLO

KIFRAME



PATCH TEST PRONTI ALL'USO PER LA DIAGNOSI DI DERMATITI ALLERGICHE DA CONTATTO

RAPID PATCH TEST

VELOCE NELL'ESECUZIONE

Semplicità e rapidità di "assemblaggio";
circa 1' - 2' contro 15' - 20'.

SICURO DA UTILIZZARE

Minor rischio di sensibilizzazione dell'operatore, evita la contaminazione tra le sostanze.

COMODO DA APPLICARE

Basta aprire la confezione e applicare i cerotti sul dorso del paziente.

FACILE DA LEGGERE

Apteni localizzati sempre nella stessa posizione evitano errori di identificazione.



ALK ABELLÓ
Curing Allergy

ALK-Abelló S.p.A. via Ramazzotti, 12 - 20020 Lainate (MI) Italy
Tel. 02 93 76 33 33 - Fax 02 93 76 34 44 - customer.service@it.alk-abello.com

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 cheratoproliferativa.

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

