

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 61, NUMERO 2, MAGGIO-AGOSTO 2007

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

Oggi, lo stile di vita può favorire il fiorire della orticaria*

CP 2007/05

Data di deposito all'AIFA 21/03/2007



Confezione da 20 cpr € 8,51

Posologia:

1 compressa al giorno
dai 6 anni di età



Flacone da 20 ml € 9,98

Posologia e modo di somministrazione:

- al di sopra dei 12 anni: 5 mg (20 gocce)
- bambini tra 6 e 12 anni di età: 5 mg (20 gocce)
- bambini tra 2 e 6 anni di età: la dose giornaliera raccomandata è di 2,5 mg da suddividere in due somministrazioni da 1,25 mg (5 gocce due volte al giorno)

Le gocce possono essere assunte con o senza cibo³

*Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica^{2,3}

Medicinali soggetti a prescrizione medica

classe A
S.S.N. Nota 89



Xyzal[®] 2,3
LEVOCETIRIZINA 5 mg

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 di cloridrato. Eccipienti: 63,50 mg lattosio monoidrato/compressa. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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 a partire dai 12 anni di età:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (1 compressa). *Anziani:* È opportuno un adattamento del dosaggio nei pazienti anziani con compromissione renale da moderata a grave (si veda "Pazienti con compromissione renale" 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, con l'attuale formulazione in compresse, un adattamento del dosaggio. *Pazienti con compromissione renale:* La frequenza dei dosaggi deve essere personalizzata 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 compromissione 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 compromissione epatica: Non è necessario un adattamento del dosaggio nei pazienti affetti da sola compromissione epatica. Nel caso di pazienti con compromissione epatica e renale, si raccomanda di adattare il dosaggio (si veda "Pazienti con compromissione renale" 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.** Ipersensibilità alla levocetirizina, agli altri derivati della piperazina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Levocetirizina è controindicata in pazienti con compromissione renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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"). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **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.** Studi clinici comparativi non hanno rilevato alcuna evidenza che levocetirizina, alla dose raccomandata, riduca il grado di vigilanza, la capacità di reazione o la capacità di guidare. Tuttavia, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò 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, <1/100) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine standard (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Secchezza delle fauci	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: >1/1000, <1/100) quali astenia e dolori addominali. L'incidenza di reazioni avverse di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%). In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici e sopra elencate, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse al farmaco, riportate di seguito. - Patologie cardiache: palpitazioni. - Patologie dell'occhio: disturbi visi-

vi. - Patologie epatobiliari: epatite. - Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità inclusa anafilassi. - Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea. - Patologie gastrointestinali: nausea. - Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: edema angioneurotico, prurito, rash, orticaria. - Esami diagnostici: aumento ponderale, test della funzionalità epatica alterati. **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.** *Categoria farmacoterapeutica:* antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinico, codice ATC: R06A E09. Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H₁ periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H₁ umani (K_i = 3,2 nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina (K_i = 6,3 nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H₁ con una emivita di 115 ± 38 min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati di cellule) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. In uno studio sperimentale di farmacodinamica in vivo (tecnica 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 parecchi studi clinici, in doppio cieco e controllati con placebo, condotti su pazienti adulti affetti da rinite allergica stagionale o rinite allergica perenne. Uno studio clinico della durata di 6 mesi, che ha coinvolto 551 pazienti adulti (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 del SNC. Levocetirizina risulta lega-

ta alle proteine plasmatiche nella percentuale del 90%. La distribuzione di levocetirizina è limitata, come indicato dal volume di distribuzione che risulta di 0,4 l/kg. *Biotrasformazione.* Nell'uomo l'entità del metabolismo di levocetirizina è inferiore al 14% della dose; pertanto si ritiene che siano trascurabili le differenze che possono manifestarsi in seguito a polimorfismo genetico o alla concomitante assunzione di inibitori enzimatici. Le vie metaboliche comprendono l'ossidazione aromatica, la N- e O- dealchilazione e la coniugazione con taurina. Le vie dealchilative sono mediate principalmente dal CYP 3A4, mentre per l'ossidazione aromatica entrano in gioco varie e/o non identificate isoforme di CYP. Levocetirizina non modifica l'attività degli isoenzimi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 a concentrazioni di molto superiori alla massima concentrazione che si raggiunge nel plasma dopo una somministrazione orale di 5 mg. Pertanto lo scarso metabolismo e l'assenza di potenziale inibitorio sul metabolismo, rendono improbabile l'interazione di levocetirizina con altre sostanze, o viceversa. *Eliminazione.* L'emivita plasmatica negli adulti è risultata di 7,9 ± 1,9 ore. Il valore medio della clearance corporea totale apparente è risultato di 0,63 ml/min/kg. La via di escrezione principale della levocetirizina e dei metaboliti è quella urinaria, attraverso la quale viene eliminata una media dell'85,4% della dose somministrata. L'escrezione per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. *Compromissione 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 compromissione renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da malattia 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, 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 pertinente. **6.3 Periodo di validità.** Tre anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di alluminio - OPA/Alluminio/PVC. Confezione da 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** UCB Pharma S.p.A. - Via Praglia 15 - 10044 Pianezza (TO) Italia. **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE 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. Rinnovo. Febbraio 2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 20 Febbraio 2007

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Xyzal 5 mg/ml gocce orali, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni ml (il quale è equivalente a 20 gocce), contiene 5 mg di levocetirizina dicloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Gocce orali, soluzione. Liquido limpido e incolore.

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 gocce devono essere versate in un cucchiaino oppure diluite in acqua ed assunte per via orale. Se si usa la diluizione, si deve considerare, specialmente per la somministrazione nei bambini, che il volume di acqua al quale si aggiungono le gocce, deve essere proporzionato alla quantità di acqua che il paziente è in grado di ingerire. La soluzione diluita deve essere assunta immediatamente. Quando si contano le gocce, il flacone deve essere tenuto verticalmente (capovolto). Nel caso il flusso delle gocce si interrompa, se non ne è stata erogata la corretta quantità, riportare il flacone in posizione verticale all'insù, quindi capovolverlo nuovamente e continuare a contare le gocce. Le gocce possono essere assunte con o senza cibo. *Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni:* La dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce). *Anziani:* È opportuna una riduzione del dosaggio nei pazienti anziani con insufficienza renale da moderata a grave (si veda "Pazienti con insufficienza renale" più sotto). *Bambini tra sei e dodici anni di età:* la dose giornaliera raccomandata è di 5 mg (20 gocce). *Bambini tra due e sei anni di età:* la dose giornaliera raccomandata è di 2,5 mg da suddividere in due somministrazioni da 1,25 mg (5 gocce due volte al giorno). *Pazienti adulti con insufficienza renale:* la frequenza dei dosaggi deve essere individualizzata in base alla funzionalità renale. Per adattare il dosaggio si faccia riferimento alla tabella che segue. Per utilizzare la tabella occorre fare riferimento al valore di clearance della creatinina (CLCr) del paziente espresso in ml/min. Il valore CLCr (ml/min) può essere ricavato a partire dal livello di creatinina sierica (mg/dl) in base alla seguente formula:

$$CLCr = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ per donne}$$

Adattamento del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e frequenza
Normale	≥ 80	5 mg una volta al giorno
Lieve	50 - 79	5 mg una volta al giorno
Moderata	30 - 49	5 mg una volta ogni 2 giorni
Severa	< 30	5 mg una volta ogni 3 giorni
Malattia renale allo stadio terminale -Pazienti dializzati	< 10	Controindicato

Nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza renale, la dose dovrà essere adattata individualmente, tenendo in considerazione la clearance renale e il peso corporeo del paziente. *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 fino a 6 mesi. Sono 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.** Ipersensibilità alla levocetirizina, ad un qualunque derivato piperazinico, al metile paraidrossibenzoato, al propile paraidrossibenzoato o ad uno dei costituenti della formulazione. Insufficienza renale grave, con valore di clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Si raccomanda cautela nell'assunzione di alcol (si veda "Interazioni"). Il metile paraidrossibenzoato ed il propile paraidrossibenzoato contenuti nelle gocce orali potrebbero causare reazioni allergiche (anche ritardate). La somministrazione di levocetirizina in neonati e bambini al di sotto dei due anni di età non è raccomandata a causa dell'assenza di dati su questa popolazione. **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 nella clearance della cetirizina (16%), 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 a donne in gravidanza o durante l'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 alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza, affaticamento ed astenia durante la terapia con levocetirizina. Perciò 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 di attività terapeutica, effettuati su uomini e donne di età compresa tra 12 e 71 anni, il 15,1% dei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg ha manifestato almeno una reazione avversa, rispetto all'11,3% riscontrato nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Nel 91,6% dei casi, le reazioni avverse erano lievi o moderate. Negli studi clinici, la percentuale di pazienti che ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti indesiderati è risultata dell'1,0% (9/935) con 5 mg di levocetirizina e dell'1,8% (14/771) con placebo. Gli studi clinici terapeutici con levocetirizina hanno coinvolto 935 soggetti esposti al farmaco alla dose raccomandata di 5 mg al giorno. Di seguito si riporta l'incidenza di reazioni avverse riscontrata in questi pazienti con percentuale uguale o superiore all'1% (comuni: >1/100, <1/10) nei pazienti trattati con levocetirizina 5 mg o con placebo:

Termine standard (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalea	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Sonnolenza	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Secchezza delle fauci	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Affaticamento	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Sono state osservate altre reazioni avverse non comuni (non comuni: >1/1000, <1/100) quali astenia e dolori addominali. L'incidenza di reazioni avverse di tipo sedativo, quali sonnolenza, affaticamento ed astenia è risultata complessivamente più frequente (8,1%) in seguito a trattamento con levocetirizina 5 mg rispetto al trattamento con placebo (3,1%). Il metile paraidrossibenzoato ed il propile paraidrossibenzoato potrebbero causare reazioni allergiche, anche ritardate. In aggiunta alle reazioni avverse riscontrate nel corso degli studi clinici e sopra elencate, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi molto rari di reazioni avverse al farmaco, riportate di seguito.

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

4.9 Sovradosaggio a) Sintomi. Sintomi di sovradosaggio possono comprendere sonnolenza negli adulti ed inizialmente agitazione ed irrequietezza, seguita da sonnolenza nei bambini. **b) Trattamento del sovradosaggio.** Non è noto un antidoto specifico alla levocetirizina. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico o di supporto. La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione nel caso in cui sia passato poco tempo dall'ingestione. L'emodialisi non risulta efficace per eliminare la levocetirizina.

5. Proprietà farmacologiche.

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico: antiistaminici per uso sistemico, derivato piperazinico, codice ATC: R06A E09 Levocetirizina, l'enantiomero (R) della cetirizina, è un antagonista potente e selettivo dei recettori H_1 periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H_1 umani ($K_i = 3,2$ nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H_1 con una emivita di 115 ± 38 min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati cellulari) 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 del placebo dal punto di vista clinico e statistico 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. Negli adulti, 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 del 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. L'emivita è più breve nei bambini piccoli. Il valore medio della clearance corporea totale apparente negli adulti 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 per via fecale è risultata soltanto del 12,9% della dose. Levocetirizina è escreta sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare attiva. **Insufficienza renale.** La clearance corporea apparente di levocetirizina è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto si raccomanda di modificare l'intervallo tra i dosaggi di levocetirizina, in base alla clearance della creatinina, nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato o severo. Nei soggetti con anuria da insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance corporea totale risulta ridotta dell'80% circa rispetto ai soggetti normali. La quantità di levocetirizina eliminata durante un ciclo standard di emodialisi di 4 ore, è risultata inferiore al 10%. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Non emergono particolari rischi per gli esseri umani dai dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, tossicità riproduttiva, genotossicità o potenziale carcinogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Sodio acetato, acido acetico, glicole propilenico, glicerolo 85%, metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), saccarina sodica, acqua depurata. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** Confezionamento integro: due anni. Dopo la prima apertura della confezione: tre mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone di vetro ambrato (Ph. Eur. Tipo III) munito di contagocce in polietilene naturale a bassa densità e tappo bianco in polipropilene con chiusura a prova di bambino. Volumi di 10 ml, 15 ml e 20 ml di gocce orali, soluzione. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare. **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 all'Immissione in Commercio.** Flacone da 10 ml A.I.C. n. 035666181/M. Flacone da 15 ml A.I.C. n. 035666193/M. Flacone da 20 ml A.I.C. n. 035666205/M. **9. DATA della prima autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione.** 27 Maggio 2003 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 5 Ottobre 2006



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.



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 (Barcellona)
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
nell'agosto 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 saranno accettate solo se utili in modo significativo. Il costo delle figure a colori verrà preventivamente comunicato agli Autori. Le fotografie che consentono l'identificazione di pazienti devono essere evitate: in taluni casi potrà essere utilizzata una mascherina nera che copra gli occhi del soggetto.

Bibliografia

Le voci bibliografiche devono essere elencate nell'ordine con cui sono state citate nel testo, con numerazione araba, senza parentesi ma seguita da un punto. Deve essere redatta secondo le regole dell'Index Medicus, a cui occorre attenersi anche per le abbreviazioni del titolo delle Riviste (cfr. List of Journals Indexed in Index Medicus, aggiornata ogni anno). 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 aggiungerà 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

Orticaria e prurito acquagenici
Nicoletta Cassano, Valeria Lattanzi, Giovanni Profeta e Gino Antonio Vena » 41

Cosmetici: impurezze, sicurezza e norme
Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, Caterina Foti, Luigi Rigano e Gianni Angelini » 50

Articoli originali

Il dermatologo e il cosmetico: risultati di un'inchiesta SIDAPA
Fabio Ayala, Massimiliano Nino, Gabriella Fabbrocini, Nicola Balato, Donata Martellotta e Monica Corazza » 58

Casi clinici in breve

Pustolosi esantematica acuta generalizzata amicrobica: a proposito di un caso di probabile eziologia medicamentosa
Teresa Grieco, Carmen Cantisani, Alessandra Montesi, Yulia Terskova, Claudia Marsecano, Isabella Guerrisi, Daniele Innocenzi e Stefano Calvieri » 65

Proposte terapeutiche

Efficacia e tollerabilità di una crema idratante ed antiossidante in pazienti con cute sensibile
Nicola Balato, Massimiliano Nino, Emanuela Barberio, Lucia Gallo, Luigia Panariello e Fabio Ayala » 68

Rubriche

Dermatoepidemiologia

Alcuni criteri per l'interpretazione degli studi clinici
Gabriella Fabbrocini » 72

In ricordo di Ruggero Caputo » 76

Recensioni » 77

Notiziario » 77

Contents

Reviews

- Acquagenic urticaria and pruritus
Nicoletta Cassano, Valeria Lattanzi, Giovanni Profeta and Gino Antonio Vena » 41
- Cosmetics: impurities, safety and legislation
Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, Caterina Foti, Luigi Rigano and Gianni Angelini » 50

Original articles

- The dermatologist and cosmetic products: results from a SIDAPA investigation
Fabio Ayala, Massimiliano Nino, Gabriella Fabbrocini, Nicola Balato, Donata Martellotta and Monica Corazza » 58

Case reports

- Acute generalized exanthematous pustulosis: suspected drug induced case
Teresa Grieco, Carmen Cantisani, Alessandra Montesi, Yulia Terskova, Claudia Marsecano, Isabella Guerrisi, Daniele Innocenzi and Stefano Calvieri » 65

Therapy

- Effectiveness and tolerance of a hydrating and anti-oxidant cream in patients with sensitive skin
Nicola Balato, Massimiliano Nino, Emanuela Barberio, Lucia Gallo, Luigia Panariello and Fabio Ayala » 68

Readers' forum

Dermatoepidemiology

- Criteria for the interpretation of clinical studies
Gabriella Fabbrocini » 72

- In memory of Ruggero Caputo** » 76

- Book reviews** » 77

- News and notices** » 77

Orticaria e prurito acquagenici

Nicoletta Cassano, Valeria Lattanzi, Giovanni Profeta e Gino Antonio Vena

Riassunto. L'orticaria acquagenica (OA) ed il prurito acquagenico (PA) sono due entità cliniche con decorso cronico, relativamente infrequenti, ma verosimilmente poco conosciute e sottodiagnosticate. Entrambe sono caratterizzate dalla comparsa di sintomi dopo alcuni minuti dal contatto con l'acqua, in genere a qualsiasi temperatura e concentrazione salina. Si differenziano in base alla presenza di manifestazioni cutanee concomitanti, che nell'OA sono tipicamente dei pomfi di piccole dimensioni, simili a quelli dell'orticaria colinergica, mentre nel PA manca qualsiasi lesione cutanea. La patogenesi di entrambe le condizioni è ancora poco conosciuta e gli studi finora condotti hanno prodotto dati piuttosto controversi, come sono anche quelli disponibili sul trattamento. In questa rassegna saranno revisionati gli aspetti clinici, patogenetici e terapeutici dell'OA e del PA.

Parole chiave: acqua, orticaria acquagenica, prurito acquagenico, patogenesi, trattamento.

Summary. *Aquagenic urticaria and pruritus.* Aquagenic urticaria (AU) and aquagenic pruritus (AP) are two relatively uncommon chronic skin disorders which are likely to be ignored by some physicians and therefore consequently underestimated. In both disorders, symptoms develop within a few minutes of contact with water, usually regardless of the water's temperature and saline concentration. While in AU patients, pruritus is always accompanied by skin lesions, namely the typical pin-sized wheals resembling those of cholinergic urticaria, no evident skin changes occur in AP. Pathogenesis of these water-induced disorders is still unknown. Pathophysiological and therapeutical studies have provided controversial evidence so far. This review tries to analyze the most relevant information on the clinical aspects of AU and AP, as well as on their pathogenesis and treatment.

Key words: water, aquagenic urticaria, aquagenic pruritus, pathogenesis, treatment.

Orticaria acquagenica

L'orticaria acquagenica (OA) è una rara forma di orticaria cronica, caratterizzata dalla comparsa pressoché immediata di pomfi pruriginosi in corrispondenza delle zone cutanee che vengono a contatto con l'acqua, indipendentemente dalla sua temperatura ed origine.

Dopo la prima descrizione da parte di Shelley e Rawnsley¹ nel 1964, sono stati riportati circa 40 casi in letteratura. Non si può escludere che l'OA sia sottodiagnosticata o confusa con altre patologie più frequenti, come il prurito acquagenico (PA), l'orticaria dermografica o colinergica. D'altro canto, è possibile che soltanto i pazienti con sintomi più invalidanti richiedano un consulto medico e che molti di

essi accettino la convivenza con sintomi lievi e mettano in atto misure idonee ad attenuare la sintomatologia, ad esempio, limitando la frequenza o la durata del contatto con l'acqua, in base alla propria soglia di reattività, o ricorrendo a terapie sintomatiche.

Tradizionalmente inclusa nel gruppo delle orticarie fisiche², l'OA andrebbe più correttamente considerata un'entità di orticaria a sé stante, come sottolineato dalle recenti linee guida europee sulla diagnosi e classificazione dell'orticaria³.

Aspetti epidemiologici e clinici

Dai pochi casi descritti emerge che l'OA può interessare entrambi i sessi, con una leggera predilezione del sesso femminile e per lo più

soggetti giovani. L'età media d'esordio è 26 anni circa, con range variabile dai 3 ai 55 anni, ma generalmente insorge in concomitanza o dopo la pubertà^{4,5}. Pur essendo stati segnalati alcuni casi familiari⁶⁻⁹, si presenta più spesso in maniera sporadica. Non ci sono dati precisi circa la durata della malattia, che tende ad assumere un decorso comunque cronico, con possibile persistenza fino a 20 anni.

Da un punto di vista clinico, l'OA è caratterizzata dalla comparsa di pomfi follicolari fugaci su di una base eritematosa, simili per morfologia e distribuzione alle lesioni dell'orticaria colinergica, dopo breve tempo, in genere 5-10 minuti, dal contatto con l'acqua¹⁰. La reazione può aumentare d'intensità nei minuti successivi, quando le lesioni possono anche tendere alla confluenza, raggiungendo un picco entro 30 minuti, e regredisce in genere dopo 30-60 minuti. Dopo un episodio di OA, le regioni cutanee precedentemente affette sono generalmente refrattarie alla stimolazione ripetuta per numerose ore.

Le sedi più frequentemente colpite sono la parte superiore del tronco, il collo e le braccia, anche se può essere interessato qualsiasi distretto corporeo, fino anche a forme diffuse su gran parte della superficie corporea, con tendenza a risparmiare le regioni palmo-plantari^{4,10}. Sono stati anche descritti casi di OA localizzata, rispettivamente al dorso delle mani, all'area cervico-faciale o alla porzione superiore del tronco¹¹⁻¹³.

Come regola generale, le lesioni dell'OA sono elicitate dal contatto della cute con l'acqua, indipendentemente dalla sua natura, contenuto salino o temperatura. Nei casi finora descritti, il tipo di acqua capace di indurre la reazione era rappresentato non soltanto dall'acqua di rubinetto, del mare o di piscina, ma anche dall'acqua contenuta in altre fonti più inusuali: pioggia, neve, vapore acqueo e persino saliva, sudore o lacrime^{4,14-17}. In taluni casi, tuttavia, l'intensità della reazione appariva influenzata dall'osmolarità e/o dalla concentrazione salina dell'acqua, essendo maggiore a seguito del contatto con soluzione ipertonica rispetto ad acqua di rubinetto o acqua distillata^{12,17}. In altre circostanze si è rilevato che anche la temperatura dell'acqua può condizionare l'entità della sintomatologia^{5,9}.

Gli episodi di OA non si accompagnano solitamente a variazioni dei parametri di laborato-

rio o a sintomi sistemici¹⁰. Tuttavia, l'associazione con manifestazioni extracutanee è possibile, per quanto non frequente. In rare occasioni, infatti, è stata segnalata la comparsa di episodi di OA in associazione a cefalea frontale, emicrania, dispnea e sintomi suggestivi di iperreattività bronchiale^{5,18}. Eccezionalmente è stata osservata la comparsa di disturbi respiratori e difficoltà nella deglutizione in seguito all'ingestione di acqua¹⁶ e di angioedema delle labbra o del volto dopo contatto con acqua¹⁹.

L'associazione tra OA ed altre patologie è stata raramente descritta ma, tra queste, meritano in primo luogo menzione alcune forme di orticaria fisica (dermografica, colinergica, da freddo)^{6,13,20-23}, che entrano tra l'altro in diagnosi differenziale con la stessa OA. Altre condizioni patologiche sporadicamente riscontrate in pazienti affetti da OA comprendono l'atopia, l'eruzione polimorfa da luce, l'infezione da HIV^{7,8,21,24} e 2 condizioni geneticamente determinate, ovvero l'intolleranza al lattosio e la sindrome di Bernard-Soulier^{8,9}, nota anche come macrotrombocitopenia mediterranea benigna. È interessante l'osservazione che nell'ambito dei pochi casi familiari di OA, questi riguardavano pazienti con familiarità per le 2 suddette condizioni su base genetica^{6,8,9}. Più in particolare, la presenza di OA era stata riscontrata in 3 sorelle affette da sindrome di Bernard-Soulier⁹, mentre in 3 generazioni di una famiglia tedesca si evidenziava intolleranza al lattosio in 5 membri ed OA in altri 5, con coesistenza delle due malattie in 3 di essi⁸. Nonostante la coesistenza dell'OA con altre malattie familiari possa essere una mera coincidenza, potrebbe anche suggerire un'associazione di loci genici.

Patogenesi

La patogenesi dell'OA non è purtroppo ben chiara e le diverse ipotesi formulate non sembrano avere ancora un fondamento incontestabile. La descrizione di casi familiari e di associazione con malattie geneticamente determinate, nel soggetto affetto e nei membri della stessa famiglia⁶⁻⁹, sottolinea il possibile ruolo di fattori genetici. È da ricordare comunque che i loci genici coinvolti nella sindrome di Bernard-Soulier e nell'intolleranza al lattosio sono differenti.

Si ritiene che l'istamina sia, almeno in parte, un mediatore importante nella patogenesi

dell'OA, come sembra suggerire la risposta, parziale o completa, ottenuta con l'uso di antagonisti dei recettori istaminergici H₁ in alcuni casi di OA⁴. Alcuni Autori^{20,25} hanno dimostrato l'aumento delle concentrazioni sieriche di istamina in seguito al test di provocazione con l'acqua ed altri²¹ hanno confermato il reperto di istamino-liberazione *in vitro*, mentre altri¹⁸ ancora non hanno riscontrato differenze sostanziali dei livelli dell'amina. La reazione cutanea si evidenziava in maniera eclatante con l'iniezione intradermica del composto 48/80, mentre risultavano negativo il test di Prausnitz-Küstner e normali i livelli di IgE¹⁴. Non sono state notate modifiche della densità delle mastocellule nella cute lesionale^{8,25}, che mostrano segni di degranulazione^{16,25}. Recentemente è stato dimostrato che l'OA si accompagna ad una significativa attivazione dei basofili *in vitro*, valutata mediante analisi dell'espressione di CD63 con citometria a flusso¹⁹.

Motivo ancora di discussione è il meccanismo responsabile dell'attivazione dei mastociti in corso di OA. L'ipotesi più probabile è che l'acqua non agisca primariamente sulla degranulazione di queste cellule, ma piuttosto funga da veicolo di alcuni componenti di derivazione sebacea o in alternativa di un antigene epidermico idrosolubile, che potrebbero diffondere nel derma e causare rilascio di istamina dai mastociti sensibilizzati, portatori di IgE specifiche per tale antigene sconosciuto²¹. Il ruolo di un meccanismo colinergico alla base dell'istamino-liberazione, apparentemente supportato dall'inibizione della risposta cutanea dopo applicazione locale di scopolamina²⁵, è stato smentito da successivi studi dai quali si è evinto che agenti anticolinergici non erano in grado di sopprimere la risposta cutanea al challenge con acqua^{16,21}. D'altra parte, anche l'iniezione intradermica di metacolina non è esitata in alcuna reazione^{14,16}. Per di più, uno sforzo fisico piuttosto intenso non ha evocato la formazione di pomfi, a differenza di quanto accade nell'orticaria colinergica²¹. La somministrazione di un composto beta-adrenergico prima del challenge non è stato in grado di prevenire né di influenzare la reazione cutanea¹⁴.

Siibald *et al*²⁵ hanno dimostrato che la rimozione dello strato corneo mediante stripping provocava un'accentuazione della lesione pomfoide indotta dall'acqua, che era di contro attenuata da pretrattamento della cute con

vaselina. Nell'esperienza di Gimenez-Arnau *et al*¹⁶, invece, la reazione al contatto con l'acqua non veniva soppressa dall'applicazione di vaselina, olio d'oliva, emollienti, antistaminici topici, né da quella di clobetasolo propionato; era invece inibita dall'iniezione intradermica di triamcinolone acetone. È stato notato, inoltre, che l'applicazione di solventi organici, quali acetone o etanolo, potenziava l'effetto urticante dell'acqua^{16,17,25}. Di contro, gli stessi solventi da soli non erano in grado di elicitare una reazione cutanea in soggetti con OA¹⁶.

Nei pochi casi in cui è stata testimoniata l'influenza dell'osmolarità dell'acqua sull'intensità della risposta cutanea, gli Autori hanno ipotizzato che l'aumento della concentrazione salina dell'acqua possa favorire la solubilizzazione e la penetrazione dell'antigene epidermico implicato nell'OA^{12,17}. Tkach¹⁵, invece, descrivendo il particolare caso di un paziente affetto da OA che non riscontrava la comparsa della sintomatologia quando nuotava nel mare dell'oceano, la cui osmolarità è molto simile a quella di una soluzione fisiologica, suppose che l'evento scatenante della patologia potesse essere un improvviso cambiamento della pressione osmotica cutanea intorno ai follicoli piliferi permettendo in tal modo all'acqua una maggiore permeabilizzazione per diffusione passiva.

Il coinvolgimento di mediatori diversi dall'istamina, come serotonina e chinine proposto da alcuni Autori¹⁴, non è mai stato oggetto di approfonditi studi. Come prima ricordato, il ruolo dell'acetilcolina è stato confutato e non rilevante sembrerebbe essere anche quello dei leucotrieni²¹.

Diagnosi

La diagnosi di OA è supportata dagli aspetti clinici, dall'anamnesi e dall'esecuzione di indagini di conferma della diagnosi e di esclusione di forme di orticaria fisica. Il test di conferma più semplice consiste nell'applicazione di garze imbevute con acqua potabile, a temperatura di 35-36°C, sul torace, sulla spalla, sulle braccia o sull'avambraccio, per circa 20 minuti^{3,4,10}. In alternativa si può optare per l'immersione dell'avambraccio in acqua alla stessa temperatura, monitorandola con l'ausilio di un termometro. Più indaginoso risulta il test con immersione dell'intero corpo in una vasca¹⁰. In genere, le tipiche lesioni pomfoidi insorgono entro 10 minuti, ma la durata del test può au-

mentare fino a 40 minuti per valutare anche la soglia di reattività individuale. Per indagare meglio il meccanismo patogenetico, è possibile ricorrere ad altri test successivi con acqua di rubinetto, soluzione ipertonica, acqua distillata, acqua a diverse temperature o solventi organici. Si può considerare l'esecuzione di prove spirometriche prima e dopo il test di provocazione, qualora dall'anamnesi emerga la presenza di disturbi respiratori in concomitanza agli episodi di OA^{18,19}.

La diagnosi differenziale coinvolge altre forme di orticaria che possono essere associate con l'esposizione all'acqua, come l'orticaria da freddo (indotta dal contatto con acqua fredda), l'orticaria colinergica o da caldo (indotte dal contatto con acqua calda), il dermografismo sintomatico (indotto talvolta dal getto dell'acqua durante la doccia), l'orticaria da contatto (indotta da sostanze chimiche disperse nell'acqua). La malattia più importante da escludere è rappresentata dal PA, caratterizzato invece dalle comparsa di prurito a seguito del contatto con l'acqua in assenza di pomfi.

Trattamento

Non esistono evidenze certe sulla gestione terapeutica dell'OA, data l'esiguità dei pazienti affetti e l'impossibilità di raggiungere una casistica congrua per condurre studi controllati. Pertanto, le acquisizioni sulla gestione terapeutica dell'OA derivano dall'insieme eterogeneo di segnalazioni aneddotiche. Come accade nel trattamento di altre forme di orticaria in cui preminente è l'azione effettrice dell'istamina, lo step di prima scelta si fonda sull'uso degli antagonisti dei recettori H₁ dell'istamina. La modalità di trattamento per una forma cronica come l'OA, contraddistinta da episodi ricorrenti e dall'impossibilità di astenersi efficacemente dall'esposizione allo stimolo scatenante, è rappresentata dalla somministrazione continua di antistaminici, per quanto in alcune situazioni ne è stato proposto l'uso profilattico al bisogno, circa un'ora prima del contatto con acqua^{6,10,15,21}. Quest'ultima modalità può essere presa in considerazione in quei pazienti che presentano episodi relativamente sporadici scatenati da stimolazioni di una certa entità e quindi piuttosto prevedibili (ad esempio, con intensità dei sintomi correlata alla durata del contatto con l'acqua o con particolari tipi di acqua). Tra gli antistaminici che sono risultati

in grado di migliorare i sintomi in pazienti con OA sono compresi: idrossizina a dosaggi variabili^{15,16,19,20,25,26}, terfenadina da sola²¹ o associata a mequitazina e ad un unguento a base di difenidramina¹⁷, levocetirizina in monoterapia o in combinazione con idrossizina⁹, prometazina²⁵, clorfeniramina²⁵ e ciproeptadina^{5,15,25}. In un caso di OA associato a cefalea si sono ottenuti ottimi risultati nel controllo di entrambe le situazioni con la somministrazione di ciproeptadina, anticolinergici e sertralina⁵. È importante ricordare che sia la ciproeptadina sia la sertralina interferiscono con l'azione della serotonina, essendo il primo un farmaco antistaminico dotato di effetti antiserotoninici, il secondo un antidepressivo inibitore del reuptake della serotonina.

Alcuni Autori^{8,11,13,18} non hanno osservato nessun effetto positivo sull'OA dopo uso di farmaci antistaminici da soli o in associazione ad anticolinergici. Terapie alternative sono state utilizzate in pazienti resistenti al trattamento con antistaminici e tra queste meritano menzione i casi di OA refrattaria in cui la fototerapia con UVB²² o con PUVA^{7,8,27} si è mostrata efficace. Il beneficio potenziale indotto dalla terapia con UV potrebbe essere giustificato in parte dalla loro riconosciuta capacità di inibire il rilascio di mediatori dalle mastcellule ed anche dall'induzione di ispessimento dell'epidermide che può ridurre la penetrazione dell'acqua. In un paziente HIV-positivo, l'OA resistente agli antistaminici rispondeva invece al trattamento con stanazololo²⁴. In casi di OA localizzata, può essere preso in considerazione il pretrattamento con emollienti inerti o creme barriera prima del contatto con l'acqua^{7,13}.

Alcuni pazienti, infine, usano il periodo refrattario dopo la provocazione delle loro lesioni per indurre la tolleranza¹⁰, come è praticato per alcuni tipi di orticaria fisica, sebbene in alcune circostanze non si sia rilevato alcun effetto desensibilizzante da parte di stimolazioni ripetute¹⁹.

Prurito acquagenico

Questa denominazione fu adoperata per la prima volta nel 1970 da Shelley²⁸ per definire apparentemente una forma più lieve ed inespresa di OA. Soltanto nel 1981, Greaves *et*

al²⁹ definirono il PA come un'entità clinica ben distinta dall'OA, descrivendo le caratteristiche cliniche e valutando alcuni aspetti fisiopatologici in 3 pazienti. I criteri diagnostici proposti nel 1985 da Steinman e Greaves³⁰ si avvalgono dell'indagine anamnestica (il disagio riferito dal paziente, con prurito e talora sensazione urente o pungente o formicolio entro pochi minuti dal contatto con l'acqua), dell'obiettività cutanea (assenza di modificazioni cutanee visibili pur in presenza dei sintomi), dell'esclusione di altre cause di prurito (ad esempio, legate a malattie sistemiche e fattori iatrogeni) e di malattie cutanee potenzialmente responsabili di lesioni pruriginose evocate dall'acqua (OA, orticaria colinergica, dermatografismo sintomatico ed altre orticarie di tipo fisico). L'assenza di lesioni pomfoidi è l'elemento più importante per distinguere il PA dall'OA o da altre forme di orticaria. Il reperto di un quadro ematochimico normale consente l'esclusione di policitemia rubra vera (PRV), la condizione più spesso associata al PA non idiopatico.

Aspetti clinico-epidemiologici e diagnostici

Non esistono stime di prevalenza del PA, che probabilmente è una condizione non frequente, ma sconosciuta a molti medici o comunque sottovalutata. Come suggeriscono alcune osservazioni, infatti, esso è spesso non diagnosticato correttamente e persino considerato un epifenomeno di una stato nevrotico o psicotico^{29,31}. Un'indagine condotta più di 20 anni fa in 363 pazienti ambulatoriali affetti da patologie dermatologiche evidenziò che un prurito transitorio dopo il bagno era lamentato da almeno il 37%³². Questo tipo di sintomatologia va cautamente differenziata dal vero PA, che è invece intenso, persistente e costante.

Nella nostra esperienza personale (dati non pubblicati), un prurito transitorio, di variabile intensità ma anche particolarmente intenso, è talvolta riportato da alcuni soggetti, peraltro sani e soprattutto giovani, alla fine del periodo estivo in concomitanza alla perdita del colorito acquisito con l'abbronzatura. Anche questa entità va tenuta distinta dal vero PA per la durata limitata ad alcune settimane.

Un altro studio effettuato in 996 dipendenti di un ospedale rilevava una frequenza di una sintomatologia suggestiva di PA di variabile intensità pari a circa il 4,5%, con un decorso cronico persistente oltre 10 anni nel 42% dei casi³³.

Si ritiene che il vero PA idiopatico, pur essendo raro nei bambini, possa comparire ad ogni epoca della vita, ma presenta una maggiore predilezione per i giovani adulti (età media all'esordio di 32 anni) con lieve predominanza del sesso maschile³⁰. Una storia familiare di PA può essere riportata da circa un terzo dei pazienti, mentre non sembra esserci un'associazione con l'atopia^{30,33,34}.

I sintomi compaiono in genere pochi minuti dopo il contatto con l'acqua, a qualsiasi temperatura e concentrazione salina, continuano per un tempo variabile dai 10 minuti alle 2 ore, con durata media di 45 minuti, sebbene occasionalmente siano stati segnalati casi la cui durata si è prolungata per diverse ore^{31,34}. L'acqua induce nei pazienti un'intensa sintomatologia pruriginosa, pungente, fastidiosa ed in alcuni casi anche urente, localizzata a livello dei punti di contatto con l'acqua o con variabile diffusione. Sono risparmiati il capo, le superfici palmo-plantari e le mucose. In circa la metà dei casi, il disagio è così intenso da provocare nei pazienti disturbi emozionali: stato di angoscia e frustrazione, irritabilità, collera o depressione³⁰. Non è insolito, infatti, ascoltare pazienti che pur di non imbattersi nei sintomi, si vedono costretti a ridurre la frequenza di ricorso alla propria igiene personale.

Una particolare variante di PA, che mostra caratteristiche così peculiari da renderla un sottotipo distinto, è il PA senile, descritto per la prima volta nel 1986³⁵. Si tratta di una condizione comune negli anziani dopo i 60 anni e molto più frequente nel sesso femminile, che si accompagna spesso alla presenza di una cute notevolmente xerotica. Più che dopo il vero contatto con l'acqua, il PA dell'anziano compare subito dopo l'atto dell'asciugatura, durando in media dai 10 ai 20 minuti. Caratteristica distintiva del PA senile è l'ottima risposta al trattamento con topici emollienti, a differenza di quanto accade nel vero PA³⁴⁻³⁶. La sintomatologia presenta spesso una recrudescenza durante l'inverno, forse in virtù del peggioramento della xerosi indotto dal freddo. Nella nostra esperienza (dati non pubblicati), gli anziani che lamentano PA e che clinicamente presentano una notevole secchezza cutanea spesso vivono in ambienti con scarsa umidità.

Negli ultimi anni si è delineata una nuova entità clinica, l'acquadinia, che può essere considerata una complicità del PA ma anche

una condizione a sé stante, non associata a PA e distinta da esso^{37,38}. Infatti, l'acquadinia, definita dalla comparsa di dolore, spesso urente e talvolta associato a parestesie, immediatamente dopo il contatto con l'acqua, di durata dai 15 ai 45 minuti, in assenza di lesioni cutanee, può essere preceduta o meno da PA. Nella patogenesi di questa forma sembra giocare un ruolo il peptide intestinale vasoattivo e la trasmissione noradrenergica. La capsicina potrebbe risultare utile nell'alleviare i sintomi dell'acquadinia; risposte positive, anche complete, sono state riportate con clonidina o propranololo.

Ritornando al PA propriamente detto, è ben nota la sua associazione con disordini a carico del midollo emopoietico, e soprattutto con la PRV, la cui presenza va pertanto adeguatamente esclusa^{30,31,36,39-43}. La PRV si associa frequentemente a prurito, spontaneo o scatenato dopo immersione in acqua, spesso ad elevata temperatura. Il PA può rappresentare il sintomo isolato d'esordio della PRV o può anche anticiparne la comparsa persino di 3-5 anni. Un recente studio ha sottolineato che nei pazienti con PRV portatori della mutazione JAK2V617F in omozigosi la frequenza di PA è statisticamente superiore⁴⁴.

Tra le altre condizioni osservate sporadicamente in associazione al PA sono menzionate: la mielodisplasia, da sola o con linfoma a cellule T⁴⁵⁻⁴⁷, la leucemia acuta linfoblastica⁴⁸, il carcinoma squamoso della cervice⁴⁹, lo xantogranuloma giovanile⁵⁰, la sindrome ipereosinofila⁵¹ e l'epatite C⁵². Sono stati anche descritti casi isolati di PA scatenato dall'assunzione di farmaci, in particolare antimalarici di sintesi e bupropione^{53,54}.

Patogenesi

La patogenesi del PA non è ancora ben nota, ed i dati finora disponibili risultano alquanto controversi. Sono stati implicati il rilascio di istamina e di acetilcolina e la degranolazione dei mastociti^{29,31,55}. La liberazione di istamina tende ad aumentare dopo il contatto con l'acqua; pur non essendoci variazioni sostanziali nel numero dei mastociti cutanei, sembra invece esserci una maggiore percentuale di cellule che mostrano segni di degranolazione in situazioni basali ed ancora di più dopo contatto con l'acqua²⁹. Il ruolo dell'acetilcolina, anche come possibile induttore di istamino-liberazione, appa-

re avvalorato dall'aumentata espressione di acetilcolinesterasi dopo challenge con acqua nei pazienti con PA, soprattutto in corrispondenza delle fibre nervose che circondano le ghiandole sudoripare eccrine⁵⁵. È riportato che l'uso di anticolinergici topici o sistemici migliora in alcuni casi i sintomi del PA^{29,55,56}.

E' sorprendente tuttavia notare che, nonostante l'evidenza del rilascio di istamina, vi sia una costante assenza di lesioni cutanee. Dati indiretti appaiono a sfavore di un ruolo cruciale dell'istamina, come, ad esempio, la non infrequente inefficacia degli antistaminici e l'assenza di differenze nella risposta cutanea all'iniezione intradermica di istamina nei pazienti con PA rispetto ai controlli sani^{55,56}. Inoltre, la somministrazione intradermica di acetilcolina nei soggetti con PA induce soltanto un pomfo locale asintomatico⁵⁶. L'aumentata attività della fibrinolisi cutanea riscontrata da alcuni Autori^{57,58} non sembra avere un ruolo cruciale nella patogenesi del PA e potrebbe essere un fenomeno secondario ad altri eventi, come, ad esempio, la liberazione di istamina o acetilcolina³¹. Altri mediatori di cui si è ipotizzato un ruolo patogenetico, senza successive conferme definitive, sono le chinine, la sostanza P e la serotonina³¹.

Anche nel PA associato a PRV è stato riscontrato l'aumento della fibrinolisi locale, che tuttavia non mostrava correlazione con la sintomatologia, e della liberazione di istamina⁵⁹. L'assenza di variazione dei livelli circolanti di triptasi, un marker specifico di attivazione e degranolazione delle mastcellule, induce ad escludere il coinvolgimento di queste cellule nel PA dei pazienti con PRV⁶⁰. E' stato anche proposto che le prostaglandine liberate dai mastociti costituiscano importanti fattori nella patogenesi del prurito correlato a PVR, che può essere alleviato dall'assunzione di aspirina, ma non di antistaminici⁶¹.

Un discorso a parte merita il PA senile, entità direttamente correlata alla xerosi e responsiva all'applicazione di emollienti, verosimilmente causato dal danno della barriera lipidica epidermica³¹.

Trattamento

Sono stati proposti numerosi presidi terapeutici nel PA, ma non esistono ancora informazioni precise e standardizzate sul suo trattamento. La raccomandazione generale di di-

stinguere il PA in 3 distinte varianti (idiopatica, senile e correlata a PRV^{36,62}), anche per le implicazioni terapeutiche, suggerisce che, in realtà, quando si parla genericamente di PA si fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di condizioni con meccanismi patogenetici distinti e tuttora poco conosciuti, che possono giustificare l'uso di trattamenti differenti a seconda della variante. Tuttavia, nella pratica clinica, non è possibile distinguere con assoluta certezza i sottotipi di PA, anche considerando che, indipendentemente dall'età del paziente affetto, esso si può associare a varie condizioni e che l'associazione più temibile, quella con PRV, può slatentizzarsi a distanza di anni dalla comparsa di PA. Inoltre, gli studi finora attuati sulla patogenesi del PA hanno prodotto risultati piuttosto contrastanti, anche a causa dell'esiguità dei pazienti valutati e dell'assenza di criteri di selezione omogenei. Tutte queste premesse si ripercuotono inevitabilmente sull'assenza di opinioni unanimesi sul trattamento del PA.

Il PA senile puro sembra mostrare una risposta positiva al trattamento con topici emollienti^{35,36}. Tra le misure addizionali che vengono comunemente considerate utili in questa forma va menzionata l'astensione dall'uso di sostanze potenzialmente irritanti o di acqua eccessivamente calda oppure ricca di calcio³¹.

Nel PA idiopatico, l'alcalinizzazione dell'acqua del bagno è stata descritta come un presidio terapeutico efficace^{36,55,62,63}, ma non in tutti i casi⁶⁴⁻⁶⁶. L'innalzamento del pH dell'acqua del bagno si attua aggiungendo una quantità di bicarbonato di sodio circa pari a 0,5 kg ad ogni bagno. Sono stati inoltre descritti casi di assuefazione a seguito di trattamenti ripetuti³⁶.

Non c'è consenso circa l'efficacia di preparazioni a base di vaselina^{31,55}; esse avrebbero la funzione di minimizzare il contatto tra la cute e l'acqua, prevenendo quindi il PA, ma non sono accettate dalla maggior parte dei pazienti.

Sebbene i primi studi abbiano rivelato una risposta al trattamento con antistaminici^{29,56}, successive osservazioni hanno smentito l'efficacia sia nelle forme idiopatiche sia nella PRV di questi farmaci, al più capaci di apportare un beneficio molto modesto^{30,55,61,65,66}. Dati altrettanto contrastanti esistono circa l'impiego di agenti anticolinergici topici o sistemi-

ci^{29,55,56,65} che, anche quando efficaci, non sono idonei alla gestione del PA nel lungo periodo, per motivi legati alla compliance o, nel caso di agenti sistemici, alla tollerabilità.

L'aspirina può costituire un'opzione terapeutica in pazienti con PA associato a PRV, dimostrando un'efficacia almeno parziale, anche se alte dosi sono sconsigliate per l'aumento del rischio emorragico^{31,46,36,61}. In questi pazienti possono essere utili anche gli antagonisti selettivi del recettore della serotonina⁴⁶.

In casi isolati si è ottenuto un netto miglioramento del PA idiopatico con naltrexone⁶⁵, fluoxetina⁶⁷, propanololo *per os*⁶⁸, triamcinolone per via i.m.⁶⁹, capsaicina topica^{70,71}, nitroglicerina topica⁷², interferone-alfa ricombinante⁷³ e persino con il consumo di alcol prima della doccia⁷⁴, oppure con l'utilizzo di abiti aderenti in lycra subito dopo la doccia⁷⁵.

La fototerapia è presa in considerazione generalmente solo dopo il fallimento di altri trattamenti. La PUVA-terapia è risultata efficace in alcuni casi refrattari ad altre terapie, anche in presenza di PVR^{51,71,76-80}. Non potendo indurre una remissione duratura, è necessaria una terapia di mantenimento, e per questo motivo deve essere sempre valutato il rischio di cicli ripetuti di PUVA rispetto ai benefici. Sebbene la terapia con UVB sia considerata meno efficace della PUVA-terapia nel PA, essa ha apparentemente un profilo di sicurezza e tollerabilità migliore. La frequenza delle sedute di mantenimento potrebbe essere ridotta dall'uso di altre terapie, come ad esempio quelle antistaminiche⁷⁶. L'uso di UVB a banda larga ha causato un miglioramento della sintomatologia in circa il 57% dei casi trattati³⁰. Esperienze preliminari hanno testimoniato l'efficacia e la tollerabilità della terapia con UVB a banda stretta nel PA idiopatico ed in quello associato a PRV^{76,81}.

Bibliografia

1. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. JAMA 1964; 189: 895.
2. Dice JP. Physical urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24: 225.
3. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAA-CI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006; 61: 316.
4. Gallo R. Aquagenic urticaria. Eur J Inflamm 2003; 1(S): 113.
5. Baptist AP, Baldwin JL. Aquagenic urticaria with extracutaneous manifestations. Allergy Asthma Proc 2005; 26: 217.
6. Bonnetblanc JM, Andrieu-Pfahl F, Meraud JP, et al. Fa-

- miliar aquagenic urticaria. *Dermatologica* 1979; 158: 468.
7. Juhlín L, Malmros-Enander I. Familial polymorphous light eruption with aquagenic urticaria: successful treatment with PUVA. *Photodermatol* 1986; 3: 346.
 8. Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, et al. Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 611.
 9. Pitarch G, Torrijos A, Martinez-Menchon T, et al. Familial aquagenic urticaria and Bernard-Soulier syndrome. *Dermatology* 2006; 212: 96.
 10. Grabbe J. Contact Urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, et al (eds). *Urticaria: clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1998: 97.
 11. Blanco J, Ramirez M, Garcia F, et al. Localized aquagenic urticaria. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 303.
 12. Gallo R, Cacciapuoti M, Cozzani E, et al. Localized aquagenic urticaria dependent on saline concentration. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 110.
 13. Bayle P, Gadroy A, Messler L, et al. Localized aquagenic urticaria: efficacy of a barrier cream. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 160.
 14. Chalamidas SL, Charles R. Aquagenic urticaria. *Arch Dermatol* 1971; 104: 541.
 15. Tkach JR. Aquagenic urticaria. *Cutis* 1981; 28: 454.
 16. Gimenez-Arnau A, Serra-Baldrich E, Camarasa JG. Chronic aquagenic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 389.
 17. Hide M, Yamamura Y, Sanada S, et al. Aquagenic urticaria: a case report. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 148.
 18. Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 483.
 19. Frances AM, Fiorenza G, Frances RJ. Aquagenic urticaria: report of a case. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 195.
 20. Davis RS, Remigio LK, Schocket AL, et al. Evaluation of a patient with both aquagenic and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 69: 479.
 21. Czarnetzki BM, Breetholt HK, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 623.
 22. Parker RK, Crowe MJ, Guin JD. Aquagenic urticaria. *Cutis* 1992; 50: 283.
 23. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Chabane MH, et al. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 678.
 24. Fearfield LA, Gazzard B, Bunker CB. Aquagenic urticaria and human immunodeficiency virus infection: treatment with stanazolol. *Br J Dermatol* 1997; 137: 620.
 25. Siibald RG, Kobza Black A, Eady RAJ, et al. Aquagenic urticaria: evidence of cholinergic and histaminergic basis. *Br J Dermatol* 1981; 105: 297.
 26. Medeiros M Jr. Aquagenic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 63.
 27. Martinez-Escribano JA, Quecedo E, De la Cuadra J, et al. Treatment of aquagenic urticaria with PUVA and astemizole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 118.
 28. Shelley WB. Questions and answers. *JAMA* 1970; 212: 1385.
 29. Greaves MW, Black AK, Eady RA, et al. Aquagenic pruritus. *Br Med J* 1981; 282: 2008.
 30. Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 91.
 31. du Peloux Menage H, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *Semin Dermatol* 1995; 14: 313.
 32. Logan RA, Fehrer MD, Steinman HK. The prevalence of water-induced itching. *Br J Dermatol* 1984; 111: 734.
 33. Potasman I, Heinrich I, Bassan HM. Aquagenic pruritus: prevalence and clinical characteristics. *Isr J Med Sci* 1990; 26: 499.
 34. Fisher AA. Aquagenic pruritus. *Cutis* 1993; 51: 146.
 35. Kligman AM, Greaves MW, Steinman H. Water-induced itching without cutaneous signs: aquagenic pruritus. *Arch Dermatol* 1986; 122: 183.
 36. Bircher AJ. Water-induced itching. *Dermatologica* 1990; 181: 83.
 37. Shelley WB, Shelley ED. Aquadynia: noradrenergic pain induced by bathing and responsive to clonidine. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 357.
 38. Misery L, Meyronet D, Pichon M, et al. Aquadynie: rôle du VIP? *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 195.
 39. Archer CB, Camp RD, Greaves MW. Polycythaemia vera can present with aquagenic pruritus. *Lancet*. 1988 Jun 25;1(8600):1451.
 40. Abdel-Naser MB, Gollnick H, Orfanos CE. Aquagenic pruritus as a presenting symptom of polycythemia vera. *Dermatology* 1993; 187: 130.
 41. Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume studies needed? *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 151.
 42. Gerlini G, Prignano F, Pimpinelli N. Acute leucocytoclastic vasculitis and aquagenic pruritus long preceding polycythemia rubra vera. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 270.
 43. Tefferi A. A contemporary approach to the diagnosis and management of polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 237.
 44. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007, in press.
 45. McGrath JA, Greaves MW. Aquagenic pruritus and the myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 123: 414.
 46. McGrath JA, Greaves MW, Warin AP. Aquagenic pruritus and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 1991; 37: 63.
 47. Khalifa N, Singer CR, Black AK. Aquagenic pruritus in a patient associated with myelodysplasia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 144.
 48. Ratnaval RC, Burrows NP, Marcus RE, et al. Aquagenic pruritus and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 1993; 129: 348.
 49. Ferguson JE, August PJ, Guy AJ. Aquagenic pruritus associated with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 257.
 50. Handfield-Jones SE, Hills RJ, Ive FA, et al. Aquagenic pruritus associated with juvenile xanthogranuloma. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 253.
 51. Newton JA, Singh AK, Greaves MW, et al. Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 122: 103.
 52. Gregor M. Aquagener Pruritus und Hepatitis C. *Internist (Berl)* 1999; 40: 220.
 53. Jimenez-Alonso J, Tercedor J, Jaimez L, et al. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 744.
 54. Moreno Caballero B, Castro Barrio M, Blanco Andres C. Prurito acuagenico por el uso de bupropion. *Aten Primaria* 2002; 30: 662.
 55. Bircher AJ. Aquagenic pruritus: water-induced activation of acetylcholinesterase. *Arch Dermatol* 1988; 124: 84.
 56. Hausteil UF. Aquagener pruritus. *Dermatol Monatsschr* 1984; 170: 654.
 57. Lotti T, Cappugi P, Lattari P, et al. Increased cutaneous fibrinolytic activity in a case of aquagenic pruritus. *Int J Dermatol* 1984; 23: 61.
 58. Lotti T, Steinman HK, Greaves MW, et al. Increased cutaneous fibrinolytic activity in aquagenic pruritus. *Int J Dermatol* 1986; 25: 508.
 59. Steinman HK, Kobza-Black A, Lotti TM, et al. Polycythemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge. *Br J Dermatol* 1987; 116: 329.
 60. Buchanan JG, Ameratunga RV, Hawkins RC. Polycythemia vera and water-induced pruritus: evidence against mast cell involvement. *Pathology* 1994; 26: 43.
 61. Jackson N, Burt D, Crocker J, et al. Skin mast cells in polycythemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987; 116: 21.
 62. Wolf R, Krakowski A. Variations in aquagenic pruritus and treatment alternatives. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1081.
 63. Bayoumi AH, Hight AS. Baking soda baths for aquagenic pruritus. *Lancet* 1986; 23: 464.
 64. Dannaker CJ, Greenway H. Failure of sodium bicarbona-

- te baths in the treatment of aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1136.
65. Ingber S, Cohen PD. Successful treatment of refractory aquagenic pruritus with naltrexone. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 215.
 66. Xifra A, Carrascosa JM, Ferrandiz C. Narrow-band ultraviolet B in aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1233.
 67. Kalliel JN. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1123.
 68. Thomsen K. Aquagenic pruritus responds to propranolol. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 697.
 69. Carson TE. Aquagenic pruritus: effective treatment with intramuscular triamcinolone acetonide. *Cutis* 1991; 48: 382.
 70. Hautmann G, Teofoli P, Lotti T. Aquagenic pruritus, PUVA and capsaicin treatments. *Br J Dermatol* 1994; 131: 920.
 71. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 232.
 72. Berrazueta JR, Riestra A, Salas E, et al. Aquagenic pruritus response to the exogenous nitric oxide donor, transdermal nitroglycerin. *Int J Dermatol* 1994; 33: 752.
 73. Reinhold U, Hartl C, Gerdson R, et al. Treatment of aquagenic pruritus using recombinant interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1997; 137: 324.
 74. Norris JF. Treatment of aquagenic pruritus with alcohol. *Br J Dermatol* 1998; 138: 927.
 75. Spelman L, Dicker T. Aquagenic pruritus relieved by tight fitting clothing. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 146.
 76. Menagé H, Norris PG, Hawk JL, et al. The efficacy of psoralen photochemotherapy in the treatment aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 1993; 129: 163.
 77. Smith RA, Ross JS, Staughton RC. Bath PUVA as a treatment for aquagenic pruritus. *Br J Dermatol* 1994; 131: 584.
 78. Martinez-Escribano JA, Quecedo E, De la Cuadra J, et al. Treatment of aquagenic urticaria with PUVA and astemizole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 118.
 79. Holme SA, Anstey AV. Aquagenic pruritus responding to intermittent photochemotherapy. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 40.
 80. Goodkin R, Bernhard JD. Repeated PUVA treatment of aquagenic pruritus. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 164.
 81. Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, et al. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol* 2002; 147: 979.

Cosmetici: impurezze, sicurezza e norme

Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, Caterina Foti, Luigi Rigano* e Gianni Angelini

Riassunto. La trasparenza dei prodotti cosmetici è in continuo aumento negli ultimi 30 anni. Accanto alla crescente gradevolezza d'impiego, i fini più importanti della cosmetologia rimangono quelli di "costruire" cosmetici affini alla cute e privi, per quanto possibile, di effetti negativi. Il raggiungimento di questi obiettivi è un problema molto arduo, solo parzialmente regolato dalle direttive comunitarie e pertanto affrontato in modo diverso dai singoli produttori. La sua soluzione peraltro è possibile soltanto attraverso una strettissima collaborazione fra tutti gli operatori del settore, con consultazione continua del dermatologo allergologo durante tutte le fasi di ideazione, sviluppo e produzione. Uno degli aspetti chiave della sicurezza cosmetica è quello delle impurezze, che tuttavia è poco noto, talora "intuito" ma poco studiato. E' però doveroso ammettere che, data la complessità strutturale di ingredienti e formule, il tema delle impurezze è difficile da investigare, a causa della sua imprevedibilità, e comporta costi di indagine particolarmente elevati e difficilmente recuperabili nella vita media dei prodotti. Impurezze, definite "tecnicamente inevitabili", possono essere introdotte o formate durante tutte le fasi di esistenza di un cosmetico, dalla formulazione, alla produzione, alla vita di scaffale, all'uso. Nelle materie prime, le impurezze possono essere rappresentate da metalli (allergizzanti, come nichel, cromo, cobalto, ma anche tossici, come arsenico, piombo, cadmio e antimonio) e pesticidi. Nel campo delle miscele complesse dei profumi (a componenti spesso non ben noti al formulatore di cosmetici) esiste forte rischio di formazione di impurezze indesiderate, conseguente a motivi vari, quali interazione tra le molecole, processi di ossidazione e idrolisi, interazioni con il veicolo, maturazione (da ossidazione, idrolisi, transesterificazione, condensazione) della miscela nel tempo. Alcune sostanze conservanti possono essere presenti, ma non dichiarate, in alcune materie prime. Inoltre, i conservanti possono decomporsi o trasformarsi nel tempo, reagendo con altri ingredienti. Nella famiglia dei tensioattivi, impurezze possono derivare dal processo produttivo di alcune materie prime, come nel caso di dimetilaminopropilamina e di amidoamina, inquinanti (come reattivo e intermedio di reazione) di cocamidopropilbetaina, tensioattivo impiegato in shampoo e detergenti e di aminoetil-etanolamina, reattivo inquinante di tensioattivi alchil-anfo-glicinici (nel passato chiamati imidazolinici). Impurezze possono formarsi durante la vita di scaffale dei cosmetici, come il nichel da applicatori metallici di mascara, i monomeri dai contenitori di plastica, i prodotti di ossidazione da foto-esposizione. Infine reazioni indesiderate possono avvenire all'interno dei prodotti, nel corso del tempo. Sotto il profilo legislativo, la Direttiva Cosmetici 2003/15/CEE in materia di etichettatura, operativa dall'11/03/2005, ha introdotto il concetto del PAO (Period After Opening), ossia la durata garantita (per la sicurezza di impiego) del prodotto dal momento della sua apertura. Questo provvedimento, un indubbio passo avanti nella normativa del cosmetico, presenta tuttavia alcuni punti poco chiari: ad esempio, la scarsa importanza data alla durata della funzionalità del prodotto cosmetico nel tempo, oppure l'assenza di modalità possibili di accertamento della data di apertura della confezione. È auspicabile quindi che il cosmetico riporti sempre in chiara evidenza la data di scadenza (indipendentemente dalla sua prima apertura), tenendo in debito conto sia l'innocuità (non solo microbiologica, ma anche chimica) che la durata della funzionalità.

Parole chiave: cosmetici, impurezze, metalli, nichel, profumi, pesticidi, tensioattivi, legislazione.

Summary. *Cosmetics: impurities, safety and legislation.* The information available about the ingredients used in the production of cosmetics has been continuously increasing over the last 30 years. Today, cosmetics are easier to use than ever and along with this the main aims of cosmetology are to "build" cosmetics that are skin-friendly and are as safe as possible. This is a particularly arduous task and has only in part been regulated by EU directives. This problem has been approached in different ways by different manufacturers resulting in inconsistencies in the industry. The solution to this must lie in a close collaboration between all the manufacturers in this sector, and in continuous consultation with dermatologists and allergologists throughout the creation,

Sezione di Dermatologia I, Dipartimento di Clinica medica, Immunologia e Malattie infettive, Università degli studi di Bari;

*ISPE (Institute of Skin and Product Evaluation), Via Bruschetti 1, Milano.

Dr. Domenico Bonamonte, Clinica Dermatologica, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (e.mail: d.bonamonte@dermatologia.uniba.it).

Accettato per la pubblicazione il 16 giugno 2007.

development and production phases. One of the key problems with cosmetics safety is the question of impurities. This area, although frequently suspected as a problem, is still poorly understood and has not been properly studied. This is a difficult field to study given the structural complexity of ingredients and formulae. The results may be unpredictable and the analysis would be very costly with no real opportunity to recoup these costs in the long term. Impurities, defined as 'technically unavoidable' are sometimes impossible to fully eliminate and may be introduced or formed throughout the life cycle of a cosmetic product, from formulation through marketing to consumption. First of all, in the raw materials, there might be impurities like metals (allergens, like nickel, chromium, cobalt, but also toxins, like arsenic, lead, quicksilver, antimony, cadmium) and pesticides. Then, complex fragrances are at high risk for impurities due to the potential reciprocal interaction of their ingredients, the oxidation and hydrolysis processes, interactions with the vehicle, and maturation of the mix (again by oxidation, hydrolysis, trans-esterification, condensation phenomena) over time. Preservatives are also likely to be present (but not always declared) in some raw materials and may degrade or transform over a period of time, as well as reacting with surfactants or emulsifying systems. As far as tensioactives are concerned, impurities may derive from the reactives, such as dimethylaminopropylamine and amidoamine, which are used for their production, pollutants of cocamidopropylbetaine used in shampoos and detergents, and aminoethylethanolamine pollutant in acyl-amphoglycinates (once called imidazolinic) tensioactives. In addition, impurities may form during the shelf-life of cosmetics (nickel from metal mascara applicator, monomers from plastic containers, and oxidation products from exposure to light). From the legal standpoint, the Cosmetics Directive 2003/15/CEE on labelling, that has been operative since 11/03/2005, introduced the concept of the PAO (Period After Opening). It defines the safety life span of a cosmetic after its first use. Although the directive is undoubtedly a step forward for cosmetics norms, it presents some drawbacks, namely the failure to consider the maintenance of a product's function over time and the lack of methods for ascertaining the true date the product was opened. It is therefore desirable for cosmetics to have a sell-by date clearly printed on the package (independently of the first use), that takes into account the product's safety time interval (not only microbiological but also chemical) and the functional duration.

Key words: cosmetics, impurities, metals, nickel, perfumes, pesticides, surfactants, legislation.

Introduzione

Molti sforzi sono stati fatti negli ultimi anni in campo cosmetico per migliorare la trasparenza dei prodotti e il loro impiego sicuro. Fra le varie problematiche inerenti la strategia di "costruzione" di un cosmetico "perfetto", quella delle impurezze svolge un ruolo di primissimo piano. È questo un argomento poco noto: al riguardo i dati sono molto scarsi sia nella letteratura cosmetologica che in quella dermatologica.

Anche se intuito nei suoi risvolti relativi alla sicurezza globale dei prodotti, quello delle impurezze è un problema poco studiato, sia perché difficile da analizzare (molte possibili reazioni sono infatti difficilmente prevedibili data la complessità strutturale di ingredienti, formule e confezioni), sia perché comporta notevoli costi, non sempre recuperabili nel tempo per prodotti, quali i cosmetici, che rimangono sul mercato per breve tempo (mesi o pochi anni). Le impurezze, talora tecnicamente inevitabili, possono essere presenti o introdotte o svilupparsi in tutte le fasi di esistenza dei cosmetici, dalla formulazione, alla produzione delle materie prime, sino alla fabbricazione e all'impiego quotidiano del prodotto da parte dell'utente.

Materie prime naturali e impurezze

Le materie prime del settore sono di origine naturale (vegetali o animali, ormai con molte limitazioni in questo campo) o sintetiche. Nel primo caso gli inquinanti più comuni sono metalli e pesticidi; nel secondo caso le impurezze sono rappresentate da residui di reagenti, da intermedi di sintesi o da sottoprodotti di reazione e ancora una volta dai metalli (tabella I).

Tabella I - Possibili impurezze nelle materie prime dei cosmetici.

Materie prime naturali

1. Pesticidi
2. Metalli (Ni, Cr, Co, Hg, Cu, Cd, Pb, As, Sb)
3. Profumi

Materie prime sintetiche

1. Metalli (Ni, Cr)
 2. Profumi
 3. Reattivi
 4. Intermedi di reazione
 5. Sottoprodotti di reazione
-

Metalli

I metalli di più stretto interesse dermatologico presenti nelle materie prime dei cosmetici sono nichel e cromo. In qualità di sostanze tra le più ubiquitarie nell'ambiente, sia natu-

rare (il nichel è il quinto elemento sulla crosta terrestre) che industriale (il nichel è il quarto metallo, dopo ferro, cromo e piombo, più usato nell'industria)¹, il nichel è presente nelle acque, nei vegetali e nella gran parte dei prodotti industriali. Molte sono pertanto le possibilità di "inquinamento" da nichel nelle materie prime. Si pensi, ad esempio, all'impiego degli estratti vegetali. Spesso non vengono effettuati controlli sulla presenza e sulla quantità del metallo nei vegetali impiegati come materie prime o, a monte, nel terreno in cui si coltivano, pur essendo noto, a quest'ultimo proposito, che in determinate zone il contenuto del suolo in nichel può essere molto alto².

Il nichel, inoltre, può derivare da processi di idrogenazione mediante catalizzatori a base dello stesso metallo, come in caso di produzione di alcoli grassi, esteri, cere e grassi idrogenati. Un fattore aggravante è costituito dal fatto che il nichel, grazie alle sue peculiari proprietà chimiche, forma facilmente complessi di coordinazione a stabilità tra loro simile con molte sostanze organiche ed inorganiche. Quindi può essere trasferito facilmente dalle sostanze inquinate o dall'ambiente ai prodotti e infine alla cute.

In qualità di naturale componente del suolo, anche il cromo è presente nei vegetali. Esso è reperibile inoltre in alcuni idrolizzati proteici (per esempio, il collagene) specie se di scarsa qualità perché ricavati da residui di conceria.

Pesticidi

In caso di impiego di estratti e oli vegetali, non vengono sempre eseguite verifiche sulla presenza e sul livello dei pesticidi nei vegetali di partenza. Al riguardo, infatti, manca un'apposita normativa. Si tenga conto che in Italia sono presenti in commercio circa 5000 pesticidi con oltre 300 ingredienti attivi. Risulta pertanto sconcertante, in assenza di dati precisi in questa direzione, parlare senza riserve di prodotti "naturali" o "erboristici" come più sicuri di altri, senza conoscere il livello analitico messo in opera dalle aziende produttrici.

Profumi

I profumi sono materie prime a forte rischio di contenuto e formazione di impurezze indesiderabili. Sono infatti miscele complesse di sostanze, tra cui molte poco stabili, che possono

andare incontro a fenomeni di interazione, di ossidazione e di idrolisi.

Si tratta inoltre di molecole organiche di piccole dimensioni, provviste spesso di gruppi funzionali altamente reattivi, con conseguente facile assorbimento transdermico e possibilità di reazioni crociate non note con altre sostanze aventi nella loro struttura gli stessi gruppi reattivi. Queste possibili reazioni crociate non sono state studiate.

Materie prime sintetiche e impurezze

Le impurezze possono derivare dai processi produttivi delle materie prime, sotto forma di residui di reattivi, intermedi o sottoprodotti di reazione.

Noi abbiamo evidenziato impurezze nelle alchilamido-betaine, una classe di tensioattivi anfoteri in cui un gruppo ammonico quaternario (cationico) è associato ad un gruppo carbossilico (anionico) oltre ad una catena alchilica o acilica (da acido grasso). Alchilbetaine o alchil-anfoglucinati e anfoacetati (nel passato detti imidazolinici) ed alchilamidobetaine, queste ultime prodotte in numerosi tipi in base alle variabili di lunghezza e struttura del gruppo acilico, sono impiegate in vari campi, cosmetologici e non. L'alchilamidobetaina maggiormente utilizzata in cosmetologia è cocamidopropilbetaina (CAPB), presente a volte in emulsioni ma spesso in soluzioni di vario tipo, quali latti detergenti, shampoo, bagnoschiuma, detergenti, prodotti per la rasatura e per l'acne.

In letteratura esistono segnalazioni di allergia da contatto a CAPB³⁻⁶. In realtà, come da noi e da altri dimostrato, l'allergene responsabile della sensibilizzazione alla CAPB, di per sé non allergizzante allo stato puro, è 3-dimetilaminopropilamina (DMAPA)⁷⁻¹³.

DMAPA è un'ammina alifatica impiegata nella sintesi di tensioattivi cationici e anfoteri come CAPB, in cui è presente come impurezza in concentrazione da 70 a 300 ppm¹⁰. Essa è presente come impurezza anche nella sintesi di emulsionanti, quali oleamidopropildimetilamina⁹ e strutture simili. Si tenga conto che DMAPA trova impiego anche in ambiente industriale come indurente di resine epossidiche e uretaniche, come additivo di flocculanti e nella produzione di coloranti e pesticidi^{14,15}.

CAPB commerciale può contenere vari re-

attivi ed intermedi coinvolti nella sua sintesi, tra cui, oltre a DMAPA, anche cocamidoamina. Utilizzando reagenti ultrapurificati, abbiamo evidenziato che anche cocamidoamina è un agente sensibilizzante¹⁶⁻¹⁹, come dimostrato da altri^{20,21}. Dai risultati del nostro studio è emerso che le reazioni allergiche simultanee a DMAPA ed amidoamina sono legate a reazione crociata, e che fra le due DMAPA è la vera sostanza sensibilizzante; amidoamina, che talora può rilasciare *in vivo* DMAPA come risultato di idrolisi enzimatica, può invece favorire l'assorbimento transdermico di DMAPA.

Sin dal 1995 noi testiamo DMAPA all'1% in acqua tra le sostanze della serie standard. A tutt'oggi sono stati indagati 21.800 pazienti con dermatite da contatto. Dalla figura 1, nella quale è riportata l'incidenza negli anni dell'allergia da contatto alla sostanza, emerge come la stessa sia progressivamente scesa dal 6% del 1995 allo 0,76% del 2006. L'attuale bassa e ormai non rilevante incidenza è verosimilmente legata all'avvenuta purificazione spinta di CAPB da parte dell'industria produttiva.

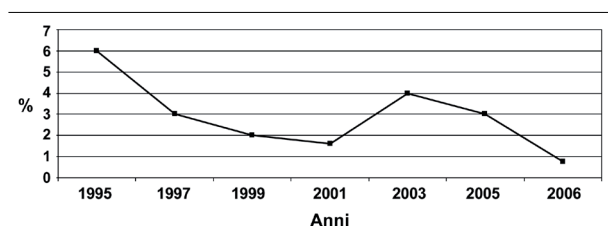


Figura 1 - Incidenza dell'allergia da contatto a dimetilaminopropilamina in 21.800 soggetti affetti da dermatite da contatto.

Un'altra impurezza da noi evidenziata in tensioattivi anfoacetati, tensioattivi impiegati nell'industria e in cosmetici, è aminoetiletanolamina²².

Al di là di una generica dichiarazione che "il cosmetico deve essere innocuo nelle normali o ragionevolmente prevedibili condizioni di impiego", oggi non esiste una normativa precisa che imponga controlli sulle materie prime inerenti eventuali reattivi intermedi; è pertanto responsabilità del produttore o di chi pone in commercio il cosmetico eseguire tali controlli, nell'ambito della sua generale responsabilità sul prodotto. La recente introduzione della figura del valutatore scientifico della sicurezza del cosmetico, che esegue una

perizia sulla composizione e ne certifica la prevedibile innocuità, è tuttavia disattesa dalla mancanza di controlli accurati da parte delle autorità sanitarie sulla completezza delle indagini eseguite per elaborare tale perizia. E' tutta da definire la parte dei limiti delle impurezze allergizzanti o tossiche, escluso nichel, regolamentato da una recente legge generale.

Produzione e impurezze

Durante la fase produttiva dei cosmetici sono possibili varie "azioni inquinanti" (tabella II). Per attrito o presenza di sequestranti (EDTA) oppure durante la macinazione di solidi (per esempio, prodotti del make-up) si possono liberare, da mescolatori e serbatoi, vari metalli.

Tabella II - Possibili impurezze durante la fase produttiva dei cosmetici.

1. Metalli da mescolatori e serbatoi per attrito o presenza di sequestranti (EDTA)
2. Metalli da macinazione di solidi (prodotti di make-up e filtri fisici)
3. Miscela di profumi non nota al formulatore
4. Presenza di preservanti non nota in materie prime
5. Residui di disinfettanti nei contenitori
6. Interazioni fra profumi e conservanti
7. Interazioni fra conservanti e ingredienti formulativi

In questa fase si ripropone il problema dei profumi, la categoria di allergeni più frequente, dopo nichel, nel settore cosmetico. La loro composizione è spesso nota solo in parte al formulatore (per segreto industriale), escluso che per la presenza di una lista di 26 allergeni, resa obbligatoria da norme recenti e dichiarati in etichetta se al disopra di certe concentrazioni. Il formulatore pertanto non può prevedere le possibili interazioni chimiche tra i componenti della miscela stessa. Così come spesso non gli è nota l'eventuale presenza di preservanti in varie materie prime utilizzate o la presenza di residui di disinfettanti nei contenitori usati.

È difficile infine per il formulatore prevedere tutte le possibili interazioni tra la miscela di ingredienti dei profumi, veicoli e conservanti. E' per tutti questi motivi che sorge la necessità di controlli accurati sul prodotto finito, dopo averlo sottoposto a dettagliate verifiche di stabilità.

Vita di scaffale e impurezze

Durante la vita di scaffale dei cosmetici si forma gran parte delle impurezze indesiderate (tabella III). Innanzitutto, queste possono derivare dai contenitori. Da quelli in PVC e polistirolo, peraltro molto usati, si possono liberare tracce di monomeri di cloruro di vinile e stirene, con possibilità di combinazione con polipeptidi, contenuti a volte in detergenti cutanei, e conseguente formazione di apteni²⁴. I fenomeni di estrazione di monomeri sono peggiorati da oli, profumi ed emulsionanti. In caso di contenitori trasparenti, l'esposizione alla luce sul prodotto può indurre la formazione di prodotti di ossidazione e degradazione.

Tabella III - Possibili impurezze durante la fase di scaffale dei cosmetici.

-
1. Sostanze varie nei contenitori
 2. Monomeri e oligomeri da contenitori in materie plastiche
 3. Prodotti di ossidazione per esposizione alla luce o al calore
 4. Effetto del veicolo su materie prime instabili
 5. Prodotti da "maturazione" della miscela di profumi
 6. Nichel da spazzolini applicatori di mascara
-

Ad oggi non è noto l'eventuale effetto del veicolo sul passaggio transdermico di molte materie prime. A proposito di profumi, ad esempio, Mignini *et al*²⁴ hanno osservato che i patch test con miscele di profumi in vaselina danno un numero di risultati negativi quasi doppio rispetto ai controlli in un veicolo in emulsione, contenente sostanze emulsionanti. Gli stessi Autori hanno anche verificato che la stessa miscela odorosa disciolta in soluzione idro-alcolica dà un numero minore di reazioni positive rispetto ad un'emulsione (acqua con oli ed emulsionanti). Da questi dati emerge che le prove di verifica di sicurezza prima della commercializzazione devono essere fatte non solo sulle materie prime, ma anche sul veicolo finale di impiego.

Dagli spazzolini applicatori di mascara, se con parti in acciaio inox, si libera nichel durante la vita di scaffale del prodotto. Al riguardo, molte aziende hanno considerato opportuno l'uso di leghe metalliche senza nichel, oppure l'impiego di spazzolini di plastica, che stanno progressivamente sostituendo tale metallo.

Condizioni d'uso e impurezze

Durante la fase di uso del cosmetico intervengono vari fattori microbiologici, fisici e chimici che in vari modi possono modificarne la composizione. Si tratta di "compagni di viaggio" in un certo senso obbligati, e cioè ossigeno, luce, acqua e microbi (tabella IV).

Tabella IV - Inquinamento microbiologico, fisico e chimico durante l'uso dei cosmetici.

-
1. Ossigeno ambientale
 2. Luce (diretta o attraverso contenitore trasparente)
 3. Acqua (evaporazione, diluizione)
 4. Calore
 5. Microrganismi da mani, applicatori e ambiente
-

L'ossigeno dà origine a prodotti di ossidazione e degradazione mentre la luce, sia diretta che attraverso i contenitori trasparenti, in quanto energia di attivazione, può indurre la decomposizione di talune sostanze e favorire reazioni di formazione di nuovi, non previsti, composti. L'acqua, veicolo ideale di gran parte dei cosmetici, può evaporare con conseguenze sulla concentrazione e reattività dei diversi componenti. Infine, i microbi presenti sulle mani e nell'ambiente possono agire da reattori biologici con conseguente formazione di nuovi "inquinanti", se il prodotto non è adeguatamente preservato.

Nichel e cosmetici

La "querelle" riguardante la presenza di nichel nei cosmetici, come impurezza "tecnicamente inevitabile", è sempre attuale. Tuttavia è ormai in vigore una direttiva CE (94/27/CE del 30.6.94) la quale stabilisce che anche i cosmetici, insieme ad altri oggetti, non devono rilasciare più di 0,5 µg di nichel per cm² di cute alla settimana. Ciò corrisponde, per una crema viso (dosaggio medio 0,8 g/giorno su una superficie media di 225 cm²) a un contenuto massimo di 20 ppm, mentre per un latte corpo (a dosaggio massimo 16 g/giorno su una superficie di 1 m²) a un contenuto massimo ammissibile di 40 ppm. Il contenuto di nichel deve essere determinato con spettrofotometria ad assorbimento atomico.

Questa quantità, tuttavia, è probabilmente

ancora troppo alta di oltre un ordine di grandezza, essendo noto che, al fine di minimizzare il rischio di elicitazione di allergia da contatto in soggetti con bassissima soglia di sensibilizzazione, in presenza di veicoli con effetto destrutturate della barriera quali i detergenti, il quantitativo finale di nichel, cromo o cobalto deve essere inferiore a 0,5 ppm.

I cosmetici a più alto contenuto di metalli pesanti ed in particolare di nichel erano, nel passato, matite per contorno occhi e contorno labbra, ombretti in polvere, mascara, fard, terre e fondotinta compatti, fondotinta fluidi, rossetti e lucidalabbra, anche se, dopo la promulgazione della direttiva UE sul nichel, non esistono dati analitici recenti. Si tenga conto del fatto che questi prodotti di make-up, in gran parte anidri e ricchi di pigmenti organici e inorganici (in particolare ossidi di ferro), vengono applicati su aree del viso particolarmente delicate e sensibili, quali palpebre e labbra, dove il livello di assorbimento è più alto rispetto ad altre zone cutanee.

E' chiaro che, contrariamente a quanto riportato su alcune confezioni, non esistono cosmetici "nichel-free"; possono solo esistere, infatti, prodotti con quantità di nichel trascurabili da un punto di vista allergologico e continuamente monitorate. È auspicabile, ad ogni modo, che i controlli sul livello di nichel vengano effettuati sul prodotto finito non "una tantum", ma con criteri statisticamente validi, e su ogni lotto di materie prime non certificate dal fornitore in tal senso.

Impurezze: cosa fare?

Cosa si può fare a proposito delle impurezze nei cosmetici? Non esistendo ancora una normativa dettagliata che disponga un controllo tossicologico continuo sui prodotti cosmetici, neanche su quelli a più alto rischio (di impiego in bambini o anziani, o su mucose e cute abrasa), rimane responsabilità e decisione interna delle aziende studiarne il problema con professionalità e serietà. Riteniamo necessaria al riguardo una stretta collaborazione tra i vari operatori del sistema (produttori di materie prime, formulatori, fabbricatori, addetti al confezionamento) e il dermatologo-allergologo.

I prodotti, formulati con criteri predittivi di

garanzia adeguati, debbono poi essere sottoposti a prove sperimentali (mediante open, patch e use test) su un numero corretto di soggetti "users" e non. Le prove su soggetti sensibilizzati a sostanze contenute nel prodotto, per lo studio del dosaggio minimo elicitante, una verifica che pone problemi etici, richiederebbe la conoscenza del livello e tipo di impurezze, appunto complessa in molti casi. Per quanto riguarda gli ingredienti dichiarati, la lettura dell'etichetta è invece il modo più semplice per evitare il contatto con prodotti contenenti allergeni noti. E' importante, infine, che le prove di stabilità sul prodotto finito, nelle varie condizioni di impiego ed esposizione, comprendano adeguate verifiche analitiche per l'identificazione di eventuali rischi nascosti, derivanti da "non-ingredienti". Se pure tutto questo pone enormi problemi analitici e di costo, sarebbe tuttavia necessario un esame approfondito della situazione, magari con un investimento in ricerca di metodi semplici e rapidi per la evidenziazione di "micro-inquinanti" o alterazioni pericolose.

Cosmetici e legislazione

È fuori discussione che un cosmetico debba rimanere stabile, per un certo tempo, in termini di funzionalità e innocuità.

Sulla durata dei cosmetici esisteva una normativa del 1976, secondo la quale sul prodotto doveva essere riportata la dicitura "usare entro...", seguita dalla data di scadenza. Questa norma si doveva applicare soltanto ai prodotti con scadenza inferiore ai 30 mesi, mentre non considerava obbligatoriamente i prodotti a scadenza anche di poco superiore. Come risultato, allo scopo di evitare il ritorno dal mercato dei pezzi invenduti o prossimi alla scadenza, la gran parte dei cosmetici in Europa (il 90% circa) non riportava alcuna indicazione di durata.

Per correggere una tale situazione assurda, nel 2003 è stata emanata la Direttiva Cosmetici 2003/15/CEE in materia di etichettatura, operativa dall'11/03/2005, che introduce il concetto del PAO ("Period After Opening"). In base a questo provvedimento, sui prodotti di durata inferiore a 30 mesi deve essere riportata, come in passato, la data di scadenza, mentre su quelli di durata superiore ai 30 mesi deve essere

riportato l'intervallo temporale di sicurezza, dopo l'apertura, cioè il periodo durante il quale il prodotto, se utilizzato e conservato in modo corretto, rimane conforme ai requisiti generali di sicurezza e stabilità²⁵. Oltre che sui prodotti a scadenza inferiore a 30 mesi, il PAO non è riportato generalmente sui prodotti monodose (ovviamente) e su quelli che non prevedono contatti inquinanti, per esempio gli aerosol con propellente. Indubbiamente, questo è un encomiabile passo avanti nella normativa del cosmetico. E' evidente, tuttavia, che la stessa legge presenta vari lati nebulosi²⁶. Innanzitutto, in base alla definizione del PAO, la normativa tiene in giusto conto la "sicurezza" del prodotto, e cioè l'innocuità e quindi la salute dell'utente, ma non considera con precisione la "funzione" dello stesso prodotto. Oltre che rimanere "sicuro" per un certo tempo, un cosmetico deve mantenere inalterate, entro limiti logici, le proprie funzioni per lo stesso periodo di tempo, specie quando queste abbiano rilevanza nella protezione e integrazione cutanea e nel mantenimento del buono stato cutaneo. Si considerino, ad esempio, i prodotti solari: in caso non fossero efficienti per tutto il periodo del PAO, danneggerebbero l'utente il quale, pur usando il prodotto, non sarebbe sufficientemente fotoprotetto. Questo vale anche per i prodotti per la xerosi cutanea.

E' sottointeso che l'utente debba ricordare o annotare la data di apertura del prodotto. Tuttavia, in caso di denuncia per danno, con quale modalità si accerterà la reale data di apertura del cosmetico? E come si può essere certi che il consumatore abbia usato e conservato in maniera appropriata il prodotto? E' già importante comunque che il legislatore abbia preso in seria considerazione il problema della stabilità. Sarà bene comunque giungere all'inevitabile "data di scadenza", chiaramente indicata, come per molti altri prodotti di consumo e medicinali.

Conclusioni

Con questi elementi, ci permettiamo di formulare suggerimenti sulle caratteristiche di un cosmetico "ottimale" (tabella V). Innanzitutto, è opinione comune che le possibilità di irritazione o di allergia da contatto di un co-

smetico aumentino con il numero dei suoi componenti. Ciò porta ad auspicare una formulazione il più possibile "essenziale". Un concetto da rivedere completamente: anche una formulazione "semplice", con pochi componenti in etichetta, può infatti rivelarsi potenzialmente dannosa e viceversa. Più che di formulazione "essenziale", è quindi meglio parlare di formulazione ad "interazione controllata",

Tabella V - *Caratteristiche di un cosmetico "ottimale"*.

1. Materie prime a purezza e identità delle impurezze note e controllate
2. Componenti ad alta tollerabilità
3. Materie prime senza additivi incogniti
4. Materie prime naturali verificate per pesticidi e impurezze
5. Formulazione ad "interazione controllata"
6. Con sistema conservante calibrato (senza eccessi o difetti)
7. Con sistema conservante stabile
8. Con profumazioni stabili
9. A basso livello di profumo e allergologicamente sicuro
10. Con coloranti stabili, in bassa quantità
11. Controlli su processi e ambienti produttivi
12. Controlli di stabilità mirati alla ricerca di impurezze assunte o sviluppate
13. Monitoraggio del livello dei metalli
14. Verifica della tollerabilità predittiva e circostanziata
15. Monitoraggio della vita di mercato e cosmeto-sorveglianza

secondo i parametri prima esposti.

Alcuni prodotti portano sull'etichetta la dicitura "senza conservanti": occorre tuttavia garantire il consumatore sui rischi da possibile inquinamento batterico, per evitare danni peggiori di quelli da allergie a conservanti. Se è noto infatti che possono essere usati come conservanti "alternativi" anche sostanze non descritte negli allegati della legge, il loro livello di sicurezza nell'impedire lo sviluppo microbico e l'innocuità tossicologica del loro impiego devono essere egualmente garantiti.

Sarebbe buona norma per il dermatologo identificare, nel proprio consiglio sulle strategie cosmetiche al paziente, i prodotti che soddisfano o più si avvicinano al profilo ottimale. Questo premierebbe le aziende che hanno adottato criteri di qualità totale superiore e renderebbe creativo e interattivo il contatto informativo da parte delle aziende stesse agli operatori sanitari. E' finita l'epoca del "non-contiene", è iniziata l'epoca del livello di qualità garantito e della sua durata.

Bibliografia

1. Bonamonte D. Allergeni della serie standard. In: Angelini G, Vena GA. *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED, 1999; 413.
2. Rietschel RL, Fowler JF. Fisher's contact dermatitis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 636.
3. Sertoli A, Lombardi P, Palleschi GM, et al. Tegobetaine in contact lens solutions. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 111.
4. Vilaplana J, Grimalt F, Romagnera C. Contact dermatitis to cocamidopropylbetaine. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 274.
5. Carmeli N, Tosti A, Venturo N, et al. Eyelid dermatitis due to cocamidopropylbetaine in a hard contact lens solution. *Contact Dermatitis* 1991; 2: 261.
6. Peter C, Hoting E. Contact allergy to cocamidopropylbetaine (CAPB). *Contact Dermatitis* 1992; 26: 283.
7. Foti C, Rigano L, Vena GA, et al. Allergia da contatto con dimetilaminopropilamina: studio clinico ed epidemiologico. *Boll Dermatol Allerg Profes* 1994; 9: 227.
8. Angelini G, Foti C, Rigano L, et al. 3-Dimethylaminopropylamine: a key substance of contact allergy to cocamidopropylbetaine? *Contact Dermatitis* 1995; 32: 96.
9. Foti C, Rigano L, Vena GA, et al. Contact allergy to oleamidopropyl dimethylamine and related substances. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 132.
10. Pigatto PD, Bigardi AS, Cusano F. Contact dermatitis to cocamidopropylbetaine is caused by residual amine: relevance, clinical characteristics and review of the literature. *Am J Contact Dermatitis* 1995; 6: 13.
11. Angelini G, Rigano L, Foti C, et al. Contact allergy to impurities in surfactants: amount, chemical structure and carrier effect in reactions to 3-dimethylaminopropylamine. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 352.
12. Angelini G, Rigano L, Foti C et al. Pure cocamidopropylbetaine is not the allergen in patients with positive reactions to commercial cocamidopropylbetaine. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 352.
13. Angelini G, Rigano L, Foti C, et al. Carrier inhibitory effects of surfactants on allergic contact reactions to 3-dimethylaminopropylamine. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 152.
14. Cronin E. *Contact dermatitis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980; 603.
15. Speight EL, Beck MH, Lawrence CM. Occupational allergic contact dermatitis due to 3-dimethylaminopropylamine. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 49.
16. Angelini G, Rigano L. The allergen cocamidopropylbetaine. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 210.
17. Foti C, Bonamonte D, Mascolo G et al. The role of 3-dimethylaminopropylamine and amidoamine in contact allergy to cocamidopropylbetaine. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 194.
18. Foti C, Mastrandrea V, Conserva A, et al. Dermatite da contatto con detergenti. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 1.
19. Foti C, Conserva A, Pepe ML, et al. Studio di un detergente a base di proteine idrolizzate dell'avena, cheratina solubile e cocoilamidopropilbetaina: dimostrazione della tollerabilità in pazienti con dermatite allergica da contatto con dimetilaminopropilamina. *J Plast Dermatol* (in stampa).
20. Fowler JF, Fowler CM, Hunter JE. Allergy to cocamidopropylbetaine may be due to amidoamine: a patch test and product use test study. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 276.
21. McFadden JP, Ross JS, White IR et al. Clinical allergy to cocamidopropylbetaine: reactivity to cocamidopropylbetaine and lack of reactivity to 3-dimethylaminopropylamine. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 72.
22. Foti C, Bonamonte D, Mascolo G, et al. Aminoethylethanolamine: a new allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis* 2001; 45: 129.
23. Lindup WE, Nowell PT. Role of sultone contaminants in an outbreak of allergic contact dermatitis caused by alkylthioxysulphates: a review. *Food Chem Toxicol* 1978; 16: 59.
24. Mignini E, Pantarotto C, Rigano L. Prove chimico-analitiche e microbiologiche su cosmetici. *Cosmesi Dermatol* 1987; 3: 15.
25. D'Agostino G. Incontro alla legge. *Kosmetica* 2005; 3: 7.
26. Rigano L, Lionetti V. The 'Period After Opening' in the jungle of EU product labeling. *Cosmetics & Toiletries* 2005; 120: 87.

Il dermatologo e il cosmetico: risultati di un'inchiesta SIDAPA

Fabio Ayala, Massimiliano Nino, Gabriella Fabbrocini, Nicola Balato, Donata Martellotta e Monica Corazza*

Riassunto. Allo scopo di valutare quale sia la considerazione che il dermatologo ripone nei prodotti cosmetici, in quale misura li prescrive, se utilizza accorgimenti prima della prescrizione, il Consiglio direttivo della SIDAPA ha elaborato un questionario inviato a 500 dermatologi operanti su tutto il territorio nazionale. Il 25,4% dei dermatologi ha risposto al questionario: 59,2% prescrive fino a 40 cosmetici alla settimana, 93,6% prescrive prodotti detergenti (preferendo i liquidi), 89,6% consiglia prodotti solari, 85,6% shampoo e 85,1% idratanti. Per le comuni dermatosi del cuoio capelluto, i dermatologi consigliano più frequentemente un utilizzo bisettimanale dello shampoo; nella psoriasi consigliano 3 applicazioni settimanali. L'89,6% dei medici è consapevole del problema della cute sensibile; tutti riferiscono di controllare la composizione del cosmetico prima della prescrizione, nei pazienti con positività al patch test verso apteni dei cosmetici. Il dermatologo è dunque un importante prescrittore di cosmetici, soprattutto di quelli che "completano" la terapia delle più comuni dermopatie, e valuta attentamente le caratteristiche dei cosmetici che consiglia e le possibili problematiche di natura allergica o legate a cute sensibile.

Parole chiave: cosmetici, cute sensibile, dermatologi, inchiesta.

Summary. *The dermatologist and cosmetic products: results from a SIDAPA investigation.* The scientific committee of the SIDAPA (Società Italiana Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) planned a questionnaire which was sent by e-mail to 500 randomly selected Italian dermatologists. These dermatologists were working in different hospitals, university departments and private clinics in different regions of the country. The aim of the investigation was to gather information about the dermatologists' prescriptions of cosmetics, to find out which are the most prescribed cosmetics and how dermatologists face some practical problems connected with the prescription of cosmetics for conditions such as sensitive skin and allergic dermatitis. All data were entered into a data base and statistically analysed using SPSS (Statistical Package for Social Scientists) IBM version 1.1. The response rate to the questionnaire was 25.4% of the dermatologists. According to the results, 59.2% of dermatologists prescribe up to 40 cosmetics per week, while 41.8% prescribe more than 40 cosmetics per week. 93.6% of them prescribe detergents, 89.6% recommend sun blockers, 85.6% shampoos and 85.1% moisturizers. Surprisingly enough, 72% of dermatologists say they prescribe camouflage products. Other cosmetic products such as anticellulite, anti-wrinkle and anti-stretch mark products, anti-perspirants deodorants and products for hair removal, make-up and make-up removal and skin lighteners are less frequently prescribed. The prescription of liquid detergents far outweighs the prescription of other types. For the commonest dermatoses of the scalp, dermatologists usually prescribe shampoos applied twice a week; only in the case of scalp psoriasis are 3 applications per week recommended. More than half of dermatologists try out free samples of cosmetic products on their own skin, particularly moisturizers, deodorants, shampoos and sunblockers. More than 70% of the respondents consult the suppliers' data sheets, especially for anti-wrinkle products, emollients/moisturizers and sunblockers. Less than 50% of dermatologists perform an exclusive evaluation of the chemical composition of a new cosmetic product. 89.6% of dermatologists are aware of the problem of sensitive skin, a common self-diagnosed skin condition. If contact allergy to a hapten has been previously diagnosed in a patient, dermatologists say they check the composition of the cosmetic product before prescribing: 84% check "always" and 15.2% "often". In conclusion, dermatologists now prescribe a lot of cosmetics, especially those which are usually used in the treatment of skin diseases, such as moisturizers/emollients, detergents and sunblockers. Dermatologists also focus their attention on the characteristics of the cosmetic products as well as on their patients' problems.

Key words: investigation, dermatologist, cosmetic products, sensitive skin.

Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Patologia sistematica, Università degli studi di Napoli Federico II;

* Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università degli studi di Ferrara.

Dr.ssa Monica Corazza, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Sezione di Dermatologia, Via Savonarola 9, 44100 Ferrara (e-mail: czm@unife.it). Lavoro presentato come comunicazione al 6° Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA) (Bergamo, 26-28 ottobre 2006).

Accettato per la pubblicazione il 15 maggio 2007.

Introduzione

Lo sviluppo dell'industria cosmetica, le tecnologie sempre più innovative, le maggiori aspettative da parte della società hanno portato ad un interesse sempre crescente del dermatologo verso la cosmetologia. Il dermatologo, tuttavia, si trova spesso nell'antitetica posizione di prescrittore e detrattore dei cosmetici: è oggi pratica comune prescrivere prodotti cosmetici (detergenti, idratanti/emollienti, antirughe, etc) a completamento di terapie più propriamente mediche; talvolta, però, il dermatologo arriva a sconsigliarne l'utilizzo, li sospende o li sostituisce. Ciò avviene soprattutto quando il dermatologo, che conosce i possibili rischi di sensibilizzazione legati all'uso dei cosmetici, deve trattare pazienti con storia anamnestica di allergia da contatto o con dermatosi che compromettono l'integrità della cute e le sue funzioni di barriera.

Due studi epidemiologici condotti in Italia^{1,2} riportano che i cosmetici rappresentano la seconda causa di dermatite allergica non occupazionale, rispettivamente nel 25,4% e 27,3% dei casi; un'altra indagine epidemiologica, molto recente³, ha evidenziato che i cosmetici sono divenuti la principale causa di dermatite allergica da contatto (DAC) extraprofessionale, con un'incidenza superiore a quella degli accessori metallici dell'abbigliamento.

In considerazione di tutto ciò, i membri del Consiglio direttivo della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale ed Ambientale (SIDAPA) hanno elaborato un questionario per cercare di comprendere come si comporta il dermatologo con la crescente realtà industriale dei cosmetici: in quale misura egli li prescrive, se adotta alcuni accorgimenti prima della loro prescrizione e come affronta alcune problematiche connesse al loro utilizzo nei casi di cute sensibile e di allergia da contatto.

Materiali e metodi

Un questionario composto da 10 domande (figura 1), validato attraverso un pretest con 50 dermatologi, è stato inviato per posta elettronica a 500 dermatologi operanti in strutture universitarie, ospedaliere e private, distribuite su tutto il territorio nazionale. I medici sono

stati selezionati in maniera random dalle liste dei Soci della SIDAPA e della Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST) e sono stati equamente distribuiti tra Italia settentrionale, centrale e meridionale per dare uniformità al campione analizzato.

Le risposte delle schede pervenute sono state inserite in un database in file excel opportunamente allestito. I dati sono stati poi analizzati in Statistical Program Software SPSS IBM versione 11. E' stata condotta un'analisi univariata e un'analisi di concordanza multipla con il test di dipendenza tra variabili (test del Chi quadro).

Risultati

Sono pervenuti 127 questionari correttamente compilati, pari a 25,4% di quelli inviati. I risultati sono riportati, per renderne più semplice la lettura, domanda per domanda.

- *Domanda 1:* in struttura pubblica la percentuale più elevata di medici (25,6%) riferisce di effettuare 51-80 visite alla settimana, mentre in struttura privata la percentuale più elevata di medici (32%) esegue 10-30 visite alla settimana (figura 2). In struttura pubblica, considerando le percentuali cumulative, ottenute sommando le singole percentuali attribuite alle fasce precedenti, il 64% dei medici effettua fino a 80 visite alla settimana, mentre il 22,4% visita oltre 80 persone alla settimana. Analogamente, in struttura privata, il 68,8% dei dermatologi esegue fino a 80 visite settimanali, mentre solo l'8% visita più di 80 pazienti alla settimana. In figura 2 la somma dei valori percentuali parziali non raggiunge il 100% perché non tutti i colleghi lavorano in entrambe le strutture.

- *Domanda 2:* il 45,6% degli intervistati riferisce di prescrivere fino a 21-30 cosmetici alla settimana, il 59,2% prescrive fino a 40 cosmetici alla settimana, solo il 4,8% più di 100 (figura 3);

- *Domanda 3:* prodotti idratanti/emollienti, detergenti, shampoo e solari sono risultati essere i più consigliati:

a) per quanto riguarda gli idratanti/emollienti, il gruppo più numeroso di medici (38,4%) dichiara che questi cosmetici rappresentano il 31-60% delle proprie prescrizioni cosmetiche; per il 23,2%, invece, rappresentano oltre 60%;

5. *Pelle sensibile*. I pazienti le riferiscono spontaneamente di avere pelle sensibile?

- a) No
- b) Sì, raramente
- c) Sì, spesso
- d) Sì, sempre

6. *Pelle sensibile*. Prima di prescrivere cosmetici chiede ai pazienti se hanno pelle sensibile?

- a) No
- b) Sì, raramente
- c) Sì, spesso
- d) Sì, sempre

7. *Detergenti*. Con quale frequenza prescrive quelli liquidi (sul totale)?

<10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-80 81-100

8. *Shampoo*. Con quale frequenza consiglia il lavaggio?

	1v/sett	2v/sett	3v/sett	4-5v/sett	6-7v/sett	1-2v/mese
c.c. normale						
forfora comune						
seborrea						
psoriasi						
d. seborroica						

9. In un paziente positivo al patch test con un aptene contenuto in cosmetici, controlla la composizione dei cosmetici da prescrivere?

- a) No
- b) Sì, raramente
- c) Sì, spesso
- d) Sì, sempre

10. Quale delle seguenti definizioni descrive, a suo parere, il termine cosmeceutico:

- a) Il cosmeceutico si fonda sul sistema "eccipiente + principio attivo"
- b) Un cosmeceutico deve poter mantenere la cute in buono stato ma non modificarne il comportamento
- c) I cosmeceutici hanno le seguenti finalità prevalenti: pulizia, profumazione, modificazione dell'aspetto esterno, correzione degli odori corporei, protezione e mantenimento in buono stato
- d) Il cosmeceutico può aiutare la pelle a mantenere la sua "salute" grazie agli ingredienti aventi attività farmacologia, presenti in concentrazioni tali da non esplicitare azioni terapeutiche

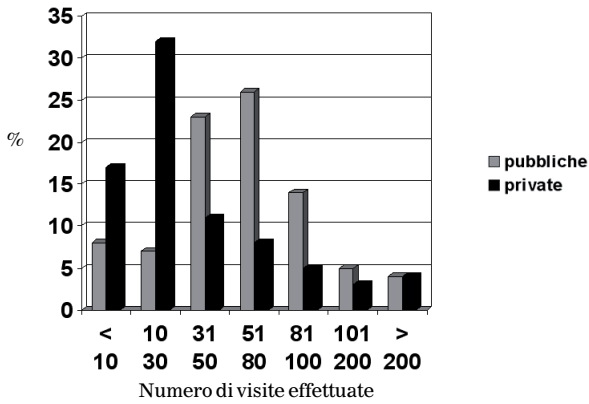


Figura 2 - Numero di visite per settimana in strutture pubbliche e private.

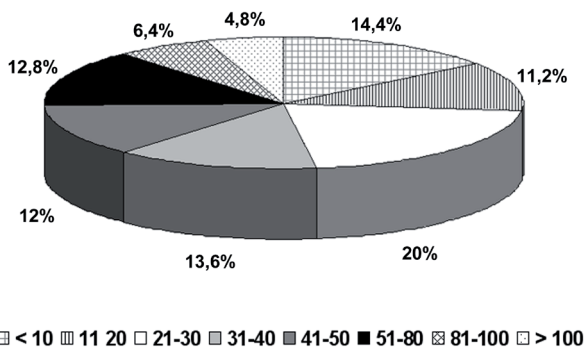


Figura 3 - Numero di cosmetici prescritti in media in una settimana.

b) nel caso di detergenti, shampoo e solari, i gruppi di medici maggiormente rappresentati (rispettivamente 37,6%, 47,2% e 46,4%) dichiarano che questi cosmetici rappresentano, ciascuno, 11-30% delle proprie prescrizioni; c) per gli altri prodotti cosmetici (anticellulite, antirughe, antismagliature, antisudoriferi, deodoranti, prodotti per depilazione, prodotti per trucco/strucco e schiarenti) oltre il 50% degli intervistati dichiara che ciascuno di questi costituisce meno del 10% delle proprie prescrizioni cosmetiche.

- Domanda 4: il 93,6% dei medici prescrive prodotti detergenti, l'89,6% consiglia prodotti solari, l'85,6% shampoo, l'85,1% idratanti. Meno prescritti sono i prodotti anticellulite e quelli per depilazione (rispettivamente 63% e 53%). A sorpresa, il 72% dei dermatologi afferma di prescrivere prodotti per camouflagage.

Oltre il 50% riferisce di "provare sulla propria pelle" i seguenti preparati: antirughe, deodoranti/antisudoriferi, detergenti, idratanti/emollienti, prodotti solari e shampoo. Oltre il

70% degli intervistati, inoltre, afferma di valutare, per antirughe, idratanti e solari, le caratteristiche riportate nei pieghevoli forniti dalle ditte produttrici prima della prescrizione di un nuovo cosmetico, ad eccezione dei prodotti per depilazione (solo 19,2%). Per tutte le categorie di prodotti cosmetici proposte, meno del 50% degli intervistati, prima della prescrizione di un nuovo cosmetico, valuta solo i componenti della preparazione.

- Domanda 5: il 73,6% dei medici dichiara che spesso i pazienti riferiscono spontaneamente di avere pelle sensibile (tabella I).

- Domanda 6: il 72,0% dei medici chiede al paziente, sempre o spesso, informazioni sulla

Tabella I - Risposte dei dermatologi alle domande (A): "I pazienti le riferiscono spontaneamente di avere pelle sensibile?" e (B): "Prima di prescrivere cosmetici, chiede ai pazienti se hanno pelle sensibile?"

	Domanda A (%)	Domanda B (%)
No	1,6	8,8
Si, raramente	16,8	17,6
Si, spesso	73,6	37,6
Si, sempre	8,0	34,4
Non risponde		1,6

cute sensibile prima della prescrizione di cosmetici (tabella I).

- Domanda 7: i detergenti liquidi vengono prescritti 4 volte su 5 rispetto al totale dal 54,8% degli intervistati.

- Domanda 8: nella psoriasi del cuoio capelluto l'utilizzo dello shampoo è consigliato 3 volte alla settimana dal 50,2% degli intervistati. Nei pazienti con dermatite seborroica, il 44,8% consiglia di effettuare lo shampoo 2 volte alla settimana (figura 4).

- Domanda 9: tutti i medici hanno dichiara-

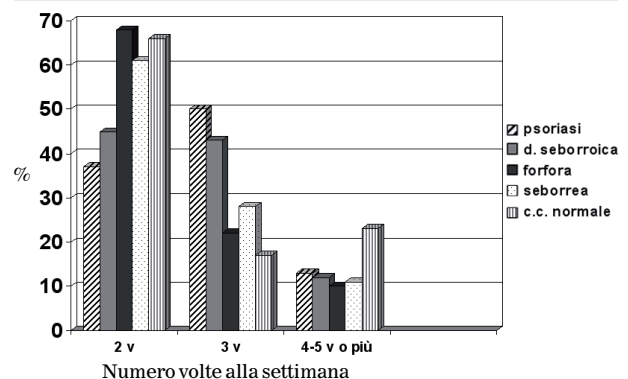


Figura 4 - Frequenza settimanale di detersione del cuoio capelluto.

to di controllare la composizione dei cosmetici prima di prescriverli nei pazienti con positività ad un aptene comunemente contenuto nei cosmetici. Precisamente l'84% li controlla "sempre", il 15,2% "spesso" e solo lo 0,8% "raramente".

- *Domanda 10*: non c'è stato accordo unanime sulla definizione di cosmeceutico. Il 69,6% ha preferito la risposta d), il 16% ha scelto la risposta c), pochi hanno scelto le risposte a) e b) (rispettivamente 8,8% e 5,6%).

Discussione

I dati emersi dalle risposte al questionario, nonostante l'adesione piuttosto bassa (25,4%), secondo noi rispecchiano in maniera attendibile il comportamento dei dermatologi italiani verso il mondo dei cosmetici.

Il dermatologo è un grande prescrittore di cosmetici: il 59,2% (dato ricavato considerando la percentuale cumulativa) prescrive fino a 40 cosmetici alla settimana e il 41,8% ne prescrive oltre 40. Sebbene siano emerse differenze significative nel numero di visite effettuate in strutture pubbliche e private (il 25,6% degli operanti in struttura pubblica effettua da 51 a 80 visite alla settimana, mentre il 32% degli operanti in struttura privata ne effettua da 10 a 30 nello stesso periodo), il dato indica che, nella pratica, la popolazione per problemi dermatologici si rivolge inizialmente più spesso ai medici che lavorano in strutture pubbliche; non sono risultate invece differenze degne di nota nel numero di cosmetici prescritti tra pubblico e privato.

Come era prevedibile, i comuni presidi cosmetologici (idratanti/emollienti, detergenti, prodotti per la protezione solare e shampoo), che sono i prodotti più frequentemente consigliati come "completamento" della terapia delle più comuni malattie dermatologiche (quali psoriasi, dermatite atopica, dermatite da contatto irritante), sono risultati essere quelli maggiormente prescritti. La percentuale sorprendentemente alta di dermatologi che prescrive idratanti ed emollienti permette di trarre la conclusione che il dermatologo attribuisce a questi cosmetici un ruolo terapeutico.

Interessanti sono le risposte sulle modalità di valutazione dei nuovi cosmetici prima della prescrizione: è emerso infatti che il dermatologo

ama provare su di sé prodotti come anti-rughe, detergenti, deodoranti/antisudoriferi, idratanti/emollienti, shampoo e solari, confermando di utilizzare i cosmetici anche per uso personale.

Oltre 70% degli intervistati presta attenzione alla lettura del pieghevole, soprattutto per anti-rughe, idratanti/emollienti e solari. Minore attenzione è invece rivolta al pieghevole dei prodotti detergenti, forse anche per le difficoltà insite nelle formulazioni spesso molto complesse di tali prodotti. La valutazione attenta dei componenti della preparazione, tuttavia, sembra trovare impreparati i dermatologi, visto che la risposta è stata affermativa per meno della metà degli intervistati.

Studi epidemiologici condotti in USA⁴ ed Inghilterra⁵ attraverso interviste telefoniche e questionari postali hanno riportato che il 52% e il 51,5% delle intervistate, rispettivamente, riteneva di avere pelle sensibile. Nel nostro studio un'elevatissima percentuale di pazienti riferisce il problema. Infatti i dermatologi affermano che il 98,4% dei pazienti riferisce loro di avere una pelle sensibile. Ciò sembra allinearsi con quanto emerge dalla letteratura, cioè che la cute sensibile è solitamente una condizione auto-diagnosticata⁶.

Nella letteratura dermatologica il concetto di cute sensibile è in realtà molto controverso e non unanimemente definito. Solitamente si identifica la cute sensibile con quel tipo di cute caratterizzata da percezione soggettiva di "discomfort" senza segni visibili di irritazione, in assenza di reazioni immunologiche⁷. Tuttavia la variabilità dei sintomi soggettivi dei pazienti, la possibilità o meno che questi si associno a segni clinici, la diversa risposta agli stimoli irritativi (sia meccanici sia indotti da irritanti di diversa natura chimica), la difficoltà a quantificare oggettivamente il problema attraverso il ricorso a test e sostanze, rendono il concetto di cute sensibile altamente controverso e tuttora oggetto di numerosi studi e ricerche^{4,8,9}. Il dermatologo sembra aver colto, come emerge dal questionario, l'importanza del problema e lo ritiene di rilevanza tale da influenzare le sue scelte prescrittive. Infatti 89,6% dei medici (percentuale cumulativa di coloro che hanno risposto in senso affermativo: spesso, raramente, sempre) riferisce di chiedere se il paziente ha pelle sensibile.

I dermatologi prescrivono detergenti mol-

to frequentemente. Dall'indagine si evince che la preferenza di prescrizione dei detergenti liquidi rispetto al totale è spiccata: circa 55% degli intervistati ne prescrive uno liquido 4 volte su 5.

Considerando l'uso degli shampoo, emerge dal questionario che solo in caso di psoriasi si rileva un deciso aumento della frequenza delle applicazioni: il 50,2% consiglia 3 applicazioni alla settimana, mentre solo il 12% ne consiglia un uso più frequente. Nelle altre dermatosi che possono interessare il cuoio capelluto, l'utilizzo bisettimanale è quello più consigliato. Per la dermatite seborroica non sono emerse differenze significative tra uso bi- e trisettimanale (rispettivamente, 44,8% e 43,2%).

E' noto che i pazienti con patologie croniche (ulcere, dermatite atopica, etc) presentano elevate percentuali di sensibilizzazione ad apteni contenuti in topici e cosmetici. Spesso anche i pazienti con cute sensibile, nel corso del loro iter diagnostico, vengono sottoposti a patch test. La domanda 9 ha voluto valutare il comportamento del dermatologo di fronte al problema della sensibilizzazione ad apteni contenuti in cosmetici. Il 100% dei dermatologi ha affermato di controllare la composizione dei cosmetici prima della prescrizione nei pazienti con positività ad un aptene contenuto in cosmetici.

Da circa un decennio hanno trovato spazio in commercio prodotti cosmetici contenenti ingredienti biologicamente attivi, ma non classificabili come medicinali (ad esempio, acido azelaico, acido retinoico, α -idrossiacidi, urea), che vantano proprietà sovrapponibili a quelle dei farmaci. Il neologismo "cosmeceutico", derivante dalla fusione dei due termini "cosmetico" e "farmaceutico", è un termine che non è tuttora accettato dalle autorità regolatorie. Nel questionario proposto solo 16% ha scelto la risposta in cui il cosmeceutico veniva descritto

con le caratteristiche proprie dei cosmetici (secondo la legge 713), che hanno infatti le finalità descritte, ma con la specifica dicitura che il cosmetico deve essere diverso dai farmaci e non può vantare finalità terapeutiche.

In conclusione, l'inchiesta SIDAPA ha confermato che il dermatologo è attualmente un importante prescrittore di cosmetici, soprattutto di quelli come idratanti/emollienti, detergenti, shampoo e solari che "completano" la terapia delle più comuni dermopatie. Il dermatologo, inoltre, valuta con molta attenzione le caratteristiche dei prodotti cosmetici che consiglia e le possibili problematiche di natura allergica o legate a cute sensibile del paziente che ha in trattamento.

Bibliografia

1. Sertoli A, Francalanci S, Acciai MC, et al. Epidemiological survey of contact dermatitis in Italy (1984-1993) by GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto ed Ambientali). *Am J Contact Derm* 1999; 10: 18.
2. Giorgini S, Francalanci S, Sertoli A, et al. Inchiesta epidemiologica 1984-1998 GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto ed Ambientali) sulle dermatiti da contatto in Italia: principali rilievi sulla eziologia della dermatite allergica da contatto da cosmetici. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2001; 55: 76.
3. Lisi P, Stingeni L, Pigatto P, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto ed Ambientali) sulla dermatite da contatto in Italia (1994-1998). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 30.
4. Marriot M, Holmes J, Peters L, et al. The complex problem of sensitive skin. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 93.
5. Jourdain R, de Lacharriere O, Bastien P, et al. Ethnic variations in self-perceived sensitive skin: epidemiological survey. *Contact Dermatitis* 2002; 45: 162.
6. Pons-Guiraud A. Sensitive skin: a complex and multifactorial syndrome. *J Cosmetic Dermatol* 2005; 3: 145.
7. Farage MA, Katsarou A, Maibach HI. Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 1.
8. Ayala F, Russo N, Ayala Fbr. Risultati di un questionario sulla cute sensibile del cuoio capelluto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000; 54: 29.
9. Ayala F, Ayala Fbr, Russo N. Cute sensibile: risultati di un questionario in 500 soggetti. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1999; 53: 44.

Casi clinici in breve

Pustolosi esantematica acuta generalizzata amicrobica: a proposito di un caso di probabile eziologia medicamentosa

Teresa Grieco, Carmen Cantisani, Alessandra Montesi, Yulia Terskova, Claudia Marsecano, Isabella Guerrisi, Daniele Innocenzi e Stefano Calvieri

Riassunto. Le pustolosi esantematiche acute generalizzate (PEAG) amicrobiche in soggetti senza precedenti episodi di psoriasi, sono malattie cutanee di non frequente riscontro e di difficile inquadramento nosografico. Tra queste le forme secondarie ad assunzione di farmaci sono a tutt'oggi sottostimate e vengono difficilmente diagnosticate pur rispondendo a criteri clinici ben definiti, quali insorgenza improvvisa dopo assunzione del farmaco, iperpiressia, leucocitosi neutrofila, risoluzione spontanea dopo 1-3 settimane dalla sospensione del trattamento. Tra le possibili complicanze, l'insufficienza renale ingravescente. Sebbene si ritenga che i farmaci, in particolare gli antibiotici, siano i principali agenti eziologici, sono stati riferiti casi scatenati da infezioni virali, metalli pesanti e radiazioni. Viene descritto un caso di PEAG da piperacillina e tazobactam in una paziente affetta da carcinoma polmonare.

Parole chiave: pustolosi esantematica acuta generalizzata, eruzioni pustolose, reazioni avverse a farmaci, piperacillina e tazobactam, psoriasi pustolosa.

Summary. *Acute generalized exanthematous pustulosis: suspected drug induced case.* Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) supervening without a genetic psoriatic predisposition is not frequent and is not always well defined pustulosis. The real incidence of PEAG after drug consumption is still underestimated. It is characterized by an early indurated erythematous eruption with the development of nonfollicular pinhead sterile pustules on an erythematous background after drug assumption, fever, marked leucocytosis, increased creatinine values. It is often associated with acute renal failure and usually there are no alterations of the liver test results. The eruption progresses and resolves relatively rapidly. Although drugs, especially antibiotics, are believed to be the major etiologic agents, other immune modulators, including infections, heavy metals, and radiation, have been implicated. We report a case of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) caused by piperacilline and tazobactam in a 70-year-old white woman who suffering from gallbladder neoplasia.

Key words: acute generalized exanthematous pustulosis, pustular eruptions, piperacilline and tazobactam, adverse drug reactions, pustular psoriasis.

Introduzione

Nel 1980 Beylot *et al*¹ introdussero il termine pustolosi esantematiche acute generalizzate (PEAG) per descrivere alcune eruzioni pustolose amicrobiche in soggetti apparentemente indenni da antecedenti di psoriasi. Assunzione di farmaci, infezioni virali (prevalentemente da enterovirus) e tossicosi mercuriali erano considerate i principali fattori scatenanti. Nel 1991 Roujeau *et al*² propose-

ro alcuni criteri diagnostici per identificarla. Si tratta di un'eruzione eritemato-edematosa con pustole amicrobiche subcornee non follicolari generalizzata, caratterizzata da un esordio acuto, spesso segnato da febbre elevata. L'evoluzione è rapida ed autorisolutiva in 1-2 settimane; non recidive. Ai segni cutanei e sistemici si associa marcata leucocitosi neutrofila, aumento non costante degli eosinofili, incremento del valore della creatinina, per possibile coinvolgimento renale.

Normali i valori della crasi epatica.

All'anamnesi emergono spesso precedenti reazioni indesiderate a farmaci, più frequentemente alla penicillina.

L'esame istologico, pur non presentando aspetti di specificità, è caratterizzato da microascessi subcornei contenenti polimorfonucleati neutrofili, edema del derma che può associarsi a vasculite, spesso di tipo leucocitoclasico.

Caso clinico

Descriviamo il caso di una paziente di sesso femminile di 67 anni, ricoverata presso il nostro nosocomio per carcinoma polmonare metastatico. La paziente giungeva alla nostra osservazione per l'improvvisa insorgenza di ampie chiazze eritemato-edematose di colorito rosso violaceo in corrispondenza del tronco e variamente estese alla radice degli arti superiori ed inferiori ed alle pieghe, dove tali lesioni assumevano aspetto figurato. Su queste erano pustole di dimensioni variabili da 3 a 5 mm di diametro, a sede non follicolare, più numerose ai bordi delle lesioni (figura 1). Le mucose erano apparentemente indenni.



Figura 1 - Quadro clinico.

La paziente presentava ipertermia (38°C), aumento della VES (68), marcata leucocitosi (31.000/mm³) con neutrofilia, azotemia (46 mg%/ml) e lieve aumento di creatinina (1,58 mg%/ml). Negativa l'anamnesi per antecedenti di psoriasi; unico dato di rilievo, un episodio di "intolleranza" alla penicillina all'età di 30 anni.

L'esame istologico, effettuato su un prelievo biotico cutaneo di una lesione pustolosa, evidenziava microascessi subcornei, contenenti polimorfonucleati neutrofili ed edema del derma (figura 2).

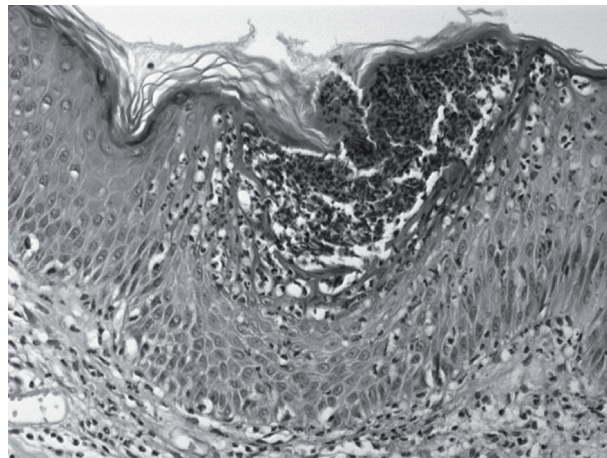


Figura 2 - Pustole subcornee, spongiosi, marcato edema del derma papillare, infiltrato infiammatorio formato da granulociti neutrofili pervasali (ematossilina-eosina, 200x).

La paziente era stata sottoposta a terapia antibiotica con piperacillina sodica e tazobactam sodico (4,5 mg e.v. x 2 v/dì) per 9 giorni consecutivi avendo presentato addensamento parenchimale polmonare destro e versamento pleurico consensuale. La terapia antibiotica era stata sospesa pochi giorni prima dell'insorgenza del quadro cutaneo.

Nel sospetto di una reazione avversa a farmaci è stata instaurata terapia con betametasone (1,5 mg e.v. 2 v/dì x 4 giorni), con pronta regressione della pustolosi cutanea e della sintomatologia sistemica e parziale normalizzazione dei parametri ematochimici.

Discussione

PEAG è una pustolosi amicrobica di difficile inquadramento nosografico e non sem-

pre riconducibile ad una causa nota. Già nel 1968 Baker e Ryan³, studiando 104 casi di psoriasi pustolosa generalizzata, riportarono 5 casi in soggetti senza precedenti anamnestici di psoriasi, insorti dopo un episodio infettivo od assunzione di farmaci, caratterizzati da decorso breve ed autorisolutivo in assenza di recidive.

MacMillan⁴, nel 1973, per primo descrisse eruzioni caratterizzate da centinaia di pustole sterili confluenti che in genere insorgevano dopo assunzione di farmaci. Ma solo nel 1991 Roujeau *et al*² definirono l'inquadramento nosografico, clinico e la diagnostica differenziale di queste eruzioni scatenate da farmaci, mercuriali ed infezioni virali. Tra i farmaci implicati nell'eziologia della PEAG, più frequentemente vengono riportati in letteratura gli antibatterici, in particolare beta-lattamici, macrolidi, cotrimoxazolo, doxiciclina ed imipenem, mentre tra i farmaci non antimicrobici calcio-antagonisti, furosemide, carbamazepina, terbinafina e bufexamac⁵. Quali possibili cause virali sono stati implicati enterovirus, adenovirus, Epstein Barr virus, citomegalovirus, virus dell'epatite B⁶.

Nel nostro caso abbiamo posto diagnosi di PEAG per la presenza di una pustolosi generalizzata amicrobica, non follicolare, insorta improvvisamente, con febbre elevata, dopo assunzione di terapia antibiotica a base di piperacillina e tazobactam sodico. La paziente non riferiva storia di psoriasi, ma di progressiva ipersensibilità alla penicillina. Sussisteva, inoltre, un'imponente leucocitosi neutrofila, associata ad alterazione della funzionalità renale con significativo aumento del-

la creatinina. Infine la paziente aveva risposto alla terapia corticosteroidica con pronta regressione della patologia cutanea in assenza di recidive. L'esame istologico, come già riferito in casi simili, mostrava un'epidermide indenne da alterazioni psoriasiche, sede di raccolte sub-cornee di polimorfonucleati neutrofili. Gli aspetti clinici ed istologici soddisfacevano quindi i criteri diagnostici proposti da Roujeau.

L'assunzione di tazobactam sodico, ureidopenicillina, piperacillina sodica associata ad un inibitore delle β -lattamasi, potrebbe essere stata nel nostro caso il fattore scatenante. Purtroppo non è stato possibile effettuare uno studio allergodiagnostico per mancata collaborazione del paziente.

Pur con questi limiti, dai dati della letteratura in nostro possesso il nostro sarebbe il primo caso di PEAG indotto dall'assunzione di piperacillina sodica e tazobactam.

Bibliografia

1. Beylot C, Bloulac P, Doutre MS. Pustoloses exanthématiques aiguës généralisées: a propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107: 37.
2. Roujeau J-C, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333.
3. Baker H, Ryan T. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968; 80: 771.
4. MacMillan AL. Generalised pustular drug rash. *Dermatologica* 1973; 146: 285.
5. Spencer JM, Silvers Dn, Grossman ME. Pustular eruption after drug exposure: is it pustular psoriasis or a pustular drug eruption? *Br J Dermatol* 1994; 130: 514.
6. Rouhouse B, Bonnefoy M, Pallot B, et al. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986; 173: 180.

Proposte terapeutiche

Efficacia e tollerabilità di una crema idratante ed antiossidante in pazienti con cute sensibile

Nicola Balato, Massimiliano Nino, Emanuela Barberio, Lucia Gallo, Luigia Panariello e Fabio Ayala

Riassunto. *Introduzione:* la reattività cutanea ad irritanti di natura chimica o fisica risulta variabile e soggettiva. Scopo del presente studio è stato quello di valutare, mediante apparecchiature e test allergologici, eventuali effetti di una crema idratante con proprietà antiossidanti applicata su cute sensibile. *Materiali e metodi:* sono state studiate 16 pazienti, di età compresa tra 15 e 60 anni (età media: 32 anni), con cute sensibile. Il prodotto, contenente polifenoli del tè verde, isoflavoni di soia, vitamine E e C, è stato applicato 2 volte al giorno per 7 giorni. La valutazione della sensibilità cutanea è stata effettuata mediante test con acido lattico (stinging test), misurazione della perdita transepidermica di acqua (transepidermal water loss = TEWL), test d'uso e patch test. *Risultati:* il test con acido lattico è risultato positivo nell'81,2% delle pazienti; di esse il 46,1% ha riferito una sensazione di pizzicore moderata-intensa. E' stata osservata una significativa riduzione dei valori di TEWL nella regione trattata con il prodotto in studio. Il test d'uso ed il patch test con la preparazione in studio come tale sono risultati entrambi negativi in tutte le pazienti. *Conclusioni:* il prodotto studiato ha dimostrato capacità idratante, effetto positivo sulla barriera cutanea e buona tollerabilità; estendendo i risultati osservati, per queste proprietà esso risulta utilizzabile anche in pazienti con cute sensibile.

Parole chiave: cute sensibile, idratazione, isoflavoni, polifenoli, TEWL.

Summary. *Effectiveness and tolerance of a hydrating and anti-oxidant cream in patients with sensitive skin. Background:* skin reactivity towards chemical or physical irritant substances is variable and subjective. The aim of the present study is to evaluate, by means of validated devices and allergologic investigations, modifications induced by a moisturizing cream containing anti-oxidant chemicals when applied to sensitive skin. *Materials and methods:* 16 female patients with sensitive skin, aged between 15 and 60 years (medium age: 32), were enrolled. The product, containing green tea's polyphenols, soy isoflavones, vitamins E and C, was applied twice daily for a period of 7 days. Evaluation of cutaneous sensitivity was carried out by lactic acid test (stinging test), transepidermal water loss (TEWL) measurement, use test and patch test. *Results:* 81.2% of the patients had a positive reaction to the lactic acid test: 46.1% of them reported moderate to intense stinging. A significant decrease of TEWL values in treated areas was demonstrated. Both the use test and patch test with the product as is were negative in all the patients. *Conclusions:* the test product demonstrated moisturizing properties, positive effects on the cutaneous barrier and good acceptability. The data obtained suggest that it could be recommended in treating patients with sensitive skin.

Key words: sensitive skin, hydration, isoflavones, polyphenols, TEWL.

Introduzione

Il termine di "cute sensibile" risale al 1968¹ ed è utilizzato per definire una condizione di aumentata reattività cutanea, non inquadrabile come dermatite a carattere francamente eczematoso o con altro aspetto clinico peculiare. Successivamente diversi aspetti della

cute sensibile sono stati studiati²⁻⁶, anche con test specifici e metodiche strumentali, ma attualmente la valutazione di tale condizione è ancora basata soprattutto su sensazioni soggettive. Il soggetto con cute sensibile riferisce spesso intolleranza a molti dei comuni detergenti e cosmetici, con modesta o nessuna obiettività; solo a volte l'anamnesi è positiva

per dermatite da contatto irritante (DCI) o dermatite allergica da contatto (DAC).

Un primo inquadramento si basa pertanto sulla valutazione dei sintomi riferiti dal paziente, di solito riconducibili a bruciore e/o pizzicore, conseguenti all'applicazione di topici o anche indipendentemente da essi.

Alcune metodiche non invasive, in grado di valutare la sensibilità cutanea in modo oggettivo si sono diffuse progressivamente solo nell'ultimo decennio. Ciò nonostante la cute sensibile e l'irritazione soggettiva, pur diffuse, sono ancora oggetto di discussione⁷. Lamintausta e Pinnagoda con i loro collaboratori⁸⁻¹⁰, hanno dimostrato correlazione tra effetto irritante indotto dall'applicazione di sodio lauril solfato ed aumento della perdita transepidermica di acqua (TEWL) nei soggetti atopici o con DCI; TEWL è anche considerata parametro per esprimere un danno di barriera e quindi utilizzata per valutare una maggiore sensibilità della cute nei confronti di stimoli irritanti.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di una crema idratante ed antiossidante a base di polifenoli del tè verde, isoflavoni di soia, vitamine E e C in soggetti con cute sensibile.

Materiali e metodi

Sono state studiate 16 pazienti, di età compresa tra 15 e 60 anni (età media: 32 anni), afferenti agli ambulatori di Dermatologia generale e di Dermatologia allergologica e professionale della Clinica dermatologica dell'Università di Napoli Federico II.

Criteri di inclusione sono stati:

1) anamnesi positiva per cute sensibile e/o intollerante a cosmetici;

2) evidenza clinica di eritema del volto, anche debole, associato o meno a desquamazione.

Sono state escluse dallo studio le pazienti che effettuavano terapia antistaminica sistemica.

Per ogni paziente è stata compilata una scheda con informazioni relative ad anamnesi allergologica remota e prossima, storia di atopia cutanea e/o respiratoria, positività a test epicutanei ed eventuale intolleranza a cosmetici (figura 1).

In tutte è stata testata una crema contenente

polifenoli del tè verde, isoflavoni di soia, vitamine E e C (Idrovel viso® crema). Ciascuna paziente ha applicato il prodotto 2 volte al dì per 7 giorni sulla guancia destra.

Ad ogni paziente è stato richiesto di indicare, sulla base dell'esperienza del passato, il valore attribuito, sulla propria cute, a 3 sintomi e segni tipici della cute sensibile: prurito, bruciore e rossore, quantificandoli numericamente (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = intenso).

La valutazione della sensibilità cutanea, al momento dell'inizio dello studio, è stata effettuata anche mediante stinging test, misurazione di TEWL, test d'uso e patch test.

*Stinging test*¹¹. Il test è stato effettuato mediante spennellatura, in corrispondenza di uno dei solchi naso-genieni, di una soluzione acquosa di acido lattico al 5%. La soluzione era rimossa dopo 1 min dall'applicazione mediante lavaggio con acqua e l'eventuale risposta positiva era riferita dalla paziente come sensazione di pizzicore nella sede di applicazione secondo una scala a 3 gradi di intensità (+ = lieve, ++ = moderato, +++ = intenso).

*TEWL*¹². E' una tecnica strumentale largamente usata per quantificare la perdita transepidermica di acqua non attribuibile a sudorazione corporea fisiologica oppure legata a condizioni ambientali⁴. Le modificazioni della funzione di barriera della cute, espresse come perdita del contenuto di acqua, sono state valutate mediante un'apparecchiatura (Tewameter® TM 210, Courage Kazaka) mettendo a confronto i valori di TEWL (g/m² h) ottenuti prima del trattamento con quelli rilevati dopo 7 giorni di applicazione. La misurazione è stata effettuata in corrispondenza della regione malare dopo un periodo di adattamento ambientale di circa 15 min.

Test d'uso. E' stato effettuato massaggiando, per circa 60 sec, una piccola quantità di prodotto (40-50 mg) su un'area di 3-5 cm² a livello della superficie volare dell'avambraccio, 2 volte al giorno per 7 giorni.

Patch test. La tollerabilità è stata valutata mediante applicazione di 40-50 mg di prodotto non diluito su supporto per test epicutanei Curatest® (Lohmann and Rauscher). Le eventuali reazioni sono state valutate, dopo 48 e 96 h, sulla base dei parametri di lettura indicati nelle linee guida della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA) e Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale (SIMLII)¹³.

Figura 1 - Scheda compilata nel presente studio per ogni paziente.

Cognome _____ Nome _____ età _____
 Indirizzo _____ tel. _____

Anamnesi di atopia personale: no si { attuale : cutanea respiratoria
 anamnestica : cutanea respiratoria

anamnesi di DCI: no si sede _____

anamnesi di DAC: no si sede _____
 aptene/i _____

intolleranza a cosmetici: no si _____

anamnesi di cute sensibile: no si _____

Valutazione soggettiva all'atto della visita:

prurito: assente ; lieve moderato intenso
 bruciore: assente ; lieve moderato intenso
 rossore: assente ; lieve moderato intenso

Test all'acido lattico 5% (pizzicore): negativo + ++ +++

TEWL (guancia destra): prima del trattamento _____ dopo 7 gg _____

Test d'uso (sup. volare avambraccio): negativo positivo dopo _____ giorni grado

TEST D'USO:

0. nessun eritema; 1. minimo eritema (appena percettibile); 2. eritema lieve ma ben definito; 3. eritema moderato oppure lieve eritema più edema o papule; 4. eritema severo oppure eritema moderato più edema o papule; 5. eritema severo più edema oppure papule o reazione vescicolare; 6. reazione bollosa.

Patch test:

negativo
 dopo 1 ora
 dopo 24 ore
 dopo 48 ore

PATCH TEST:

0. nessun eritema; 1. minimo eritema (appena percettibile); 2. eritema lieve ma ben definito; 3. eritema moderato oppure lieve eritema più edema o papule; 4. eritema severo oppure eritema moderato più edema o papule; 5. eritema severo più edema oppure papule o reazione vescicolare; 6. reazione bollosa.

Sig./Sig.ra _____

Emifaccia trattata con Idrovel viso® crema

Giorni	0	1	2	3	4	5	6	7
Prurito								
Bruciore								
Rossore								

0 = assente; 1 = lieve; 2 = medio; 3 = forte.

Risultati e conclusioni

Il 62,5% dei soggetti studiati ha riferito anamnesi positiva per DCI, il 31,2% per DAC. In queste ultime nichel solfato risultava l'apene più frequentemente positivo (80% dei casi). Otto pazienti (50%) hanno riferito atopia cutanea attuale o pregressa. Tutte le pazienti accusavano prurito e bruciore di grado moderato-intenso all'atto della visita. Eritema di varia intensità era rilevato in tutte.

Il test con acido lattico è risultato positivo nell'81,2% delle pazienti; di esse il 46,1% ha riferito una sensazione di pizzicore moderata-intensa.

Il test d'uso ed il patch test con Idrovel viso® crema come tale sono risultati entrambi negativi in tutte le pazienti.

La valutazione strumentale mediante evaporimetro (effettuata prima ed al termine dello studio) ha mostrato una sensibile riduzione della perdita transepidermica di acqua alla fine del trattamento nella sede trattata con la crema in tutte le pazienti tranne una (valore medio iniziale 18,2, finale 11,7). I risultati sono riportati in figura 2.

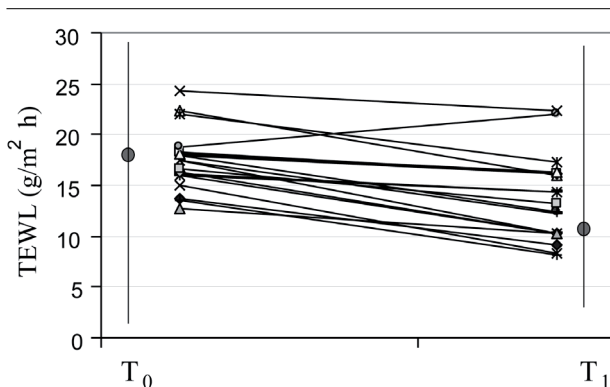


Figura 2 - Valutazione di TEWL effettuata prima (T_0) e dopo 7 giorni di applicazione del prodotto (T_1). Ogni segmento indica una paziente. I cerchi sulle due barre verticali indicano i valori medi di TEWL registrati prima e dopo il trattamento.

Attualmente, la valutazione di TEWL è effettuata anche per giudicare efficacia e tollerabili-

tà di prodotti topici formulati per l'idratazione della cute sensibile. Pertanto, la diminuzione dei valori di TEWL nell'area trattata dopo 7 giorni di applicazione rispetto ai valori basali (prima del trattamento) indica che la preparazione in esame ha capacità idratante e restitutiva, con effetti positivi sulla funzione di barriera cutanea. Per quanto concerne la tollerabilità, essa è stata giudicata ottima da tutte le pazienti. Riteniamo quindi che la preparazione in esame possa essere a giusta ragione inclusa fra quelle utilizzabili nei soggetti con cute sensibile nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Bjornberg A. Skin reactions to primary irritants in patients with hand eczema. Thesis, Satilgrenska Sjukimset, Goteborg, Sweden, 1968.
2. Frosch P, Wissing C. Cutaneous sensitivity to ultraviolet light and chemical irritants. *Arch Dermatol Res* 1982; 272: 269.
3. Berardesca E, Fideli D, Borroni G, et al. In vivo hydration and water retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Dermato-Venereol (Stockholm)* 1990; 70: 400.
4. Berardesca E. EEMCO guidance for the assessment of the stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res Technol* 1997; 3: 126.
5. Ayala F, Ayala Fbr, Russo N. Cute sensibile: risultati di un questionario in 500 soggetti. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1999; 53: 44.
6. Ayala F, Russo N, Ayala Fbr. Risultati di un questionario sulla cute sensibile del cuoio capelluto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000; 54: 29.
7. Berardesca E, Maibach H. Ethnic skin: overview of structure and function. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (suppl 1): 139.
8. Lammintausta K, Maffiach W. Dermatological history and susceptibility to cutaneous irritation. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1987; 2: 53.
9. Lammintausta K, Maibach FL, Wilson DP. Mechanism of subjectif (sensory) irritation: propensity to non-immunologic contact urticaria and objective irritation in stingers. *Dermatosen* 1988; 36: 45.
10. Pinnagoda J, Tupker R, Coenraads P, et al. Prediction of susceptibility to an irritant response by transepidermal water loss. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 341.
11. Seidenari S, Francomano M, Mantovani L. Baseline biophysical parameters in subjects with sensitive skin. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 311.
12. Pinnagoda J, Tupker R. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurements: a report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 164.
13. Sartorelli P, Angelini G, Ayala F, et al. Linee guida su dermatiti da contatto professionali. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59 (suppl. 1): 1.

Dermatoepidemiologia (a cura di Gabriella Fabbrocini)

Alcuni criteri per l'interpretazione degli studi clinici

Gabriella Fabbrocini

Nel primo appuntamento di questa rubrica ci siamo avvicinati al concetto di epidemiologia in dermatologia alla luce dell'esigenza di una medicina basata sulle prove di efficacia e abbiamo cercato di presentare i "principi epidemiologici" di base per l'interpretazione dei dati, la minimizzazione degli errori e la comprensione della variabilità fisiologica nei dati collettivi. Scopo di questo secondo appuntamento è quello di analizzare le tre regole fondamentali nell'interpretazione degli studi. Queste sono riunite nella cosiddetta regola dell' "ABC"¹, che rappresenta un utile strumento nella revisione di ampie casistiche cliniche.

I principi dell' "ABC"

Stima o valutazione (Appraisal)

Include la possibilità di estendere i criteri riscontrati nel campione ad altri soggetti (generalizzazione) e di verificare l'unione di 2 o più caratteristiche considerate (associazione).

Con il termine *generalizzazione* dei risultati si indica la possibilità di riferire i risultati di uno studio effettuato su un determinato campione ad una popolazione più ampia di quella da cui è estratto il campione. Ad esempio, l'incidenza dei tumori cutanei nella città di Rochester²⁻⁴ nel Minnesota potrebbe essere applicabile alla popolazione di Madison nel Wisconsin per la somiglianza ambientale, sociale, culturale e demografica; d'altra parte, l'incidenza del carcinoma spinocel-

lulare in Kauai, nelle Hawaii⁵⁻⁸ o in Australia⁹ probabilmente non può essere applicata alla popolazione di Madison per mancanza di caratteristiche epidemiologiche simili. In alcuni casi, infatti, i dati ottenuti da una popolazione non rappresentano la popolazione stessa perché influenzati dalla procedura di campionamento (sampling bias). Per esempio, sebbene la clinica Mayo si trovi a Rochester, nel Minnesota, i dati ivi collezionati sono relativi ad un centro specialistico di riferimento e non a tutta la popolazione residente della città. Allo stesso modo, le caratteristiche di malattia osservate in un centro di riferimento di alta specialità potrebbero non necessariamente essere rappresentative di un altro centro di assistenza di primo livello, cui hanno accesso pazienti con caratteristiche diverse. Pertanto la stima dei dati di una popolazione attraverso la generalizzazione dei risultati campionari presuppone che il campione sia rappresentativo della popolazione le cui caratteristiche devono essere stimate.

Per *associazione* dei dati si indica la possibilità di collegare tra loro due eventi, di cui uno viene interpretato come causa (esposizione) e l'altro come effetto (patologia).

Molti epidemiologi utilizzano per l'analisi di associazione i 9 criteri proposti da Hill^{10,11}: temporalità, consistenza, solidità (epidemiologica), esperimento, dose-risposta, specificità, coerenza, plausibilità biologica e analogia. L'associazione di cancro della cervice uterina e la presenza di infezione da virus del Papilloma umano della cervice¹² è

supportata da 7 dei 9 criteri di Hill; solo gli esperimenti di tipo epidemiologico, che non potevano essere condotti, e il criterio dose-risposta, che è biologicamente irrilevante, non supportavano infatti questa ipotesi. Anche l'associazione tra carcinoma cellulo-squamoso e trattamento PUVA¹³ è stata ritenuta in grado di rispettare tutti criteri, tranne quello dell'esperimento epidemiologico. Un altro esempio: si è pensato per molti anni che i pazienti affetti dalla malattia di Bowen fossero ad alto rischio di tumori di tipo viscerale¹⁴, ma questa ipotesi associativa era sostenuta dal solo criterio dell'analogia. La malattia di Bowen e lo sviluppo di tumori viscerali, infatti, non sono risultati collegati perché non soddisfacevano i criteri dettati da Hill.

Errori (Bias)

La presenza di bias in uno studio può alterare i risultati e/o interferire con l'evidenza¹⁵: la minimizzazione di ogni bias dà forza alla conclusione e alla generalizzazione dei risultati di uno studio. Esistono 3 tipi di bias: selezione, informazione e confondimento.

Bias di selezione

E' l'errore più comune ed è dovuto alle differenze, in termini di caratteristiche, tra i pazienti che sono stati selezionati ad entrare a far parte di uno studio e coloro che ne sono stati esclusi. I tre esempi più importanti di bias di selezione sono quello di Berkson, Autopsia e Accertamento.

Il *bias di Berkson* è tipico degli stu-

di di tipo caso-controllo su popolazioni ospedalizzate o su popolazioni afferenti a centri specializzati. Ad esempio, in un ospedale pediatrico i pazienti possono essere affetti sia da dermatite atopica che da verruche volgari e, sebbene le due patologie vengano osservate nella stessa popolazione, questo non ha alcuna implicazione causale, ma evidenzia solo che i bambini con dermatite atopica e verruche volgari sono spesso indirizzati presso strutture ospedaliere pediatriche. Un altro esempio è quello della clinica Mayo, dove Dinneen e Mehregan¹⁶ hanno riscontrato che 13 su 21 casi di epiteloma sebaceo avevano un focus interno di malignità. Analizzando il dato in dettaglio si è evidenziato che solo 3 controlli, selezionati per età, presentavano malignità. Sia la diagnosi di epiteloma sebaceo, che richiede esperienza, sia quella di malignità interna, che richiede uno studio estensivo, sono relativamente comuni nella clinica. Si trattava probabilmente di un bias di Berkson. D'altra parte, il numero di pazienti di sesso femminile era 3 volte superiore a quello della popolazione maschile e non è precisato se il follow-up del gruppo di controllo fosse lo stesso di quello con neoplasia. Selezionando i controlli per età, sesso e follow-up si sarebbero potuti eliminare molti errori. Il *bias di autopsia* si riferisce alla selezione di casi in cui è stata eseguita l'autopsia. E' ovvio che i pazienti che sono stati sottoposti a tale pratica avevano avuto molto probabilmente patologie atipiche o gravi, come il cancro. Nell'associazione tra malattia di Bowen e tumori viscerali, Graham e Helwing¹⁷ hanno utilizzato casi di autopsia per supportare la loro ipotesi, che è stata poi parzialmente confutata a causa del tipo di selezione dei casi¹⁴. D'altra parte, anche il pattern di prelievi utilizzato, proveniente esclusivamente dall'Istituto di Patologia delle Forze armate potrebbe essere considerato come fonte di bias. Il *bias di accertamento* si riferisce alla diversa permanenza nel campione dei pazienti dello studio. Usando l'esempio prima citato dell'epiteloma sebaceo, nel quale si presume che i controlli selezionati per età potessero aver avuto un follow-up più breve, si potrebbe affermare che la popolazione di controllo possa aver avuto una minore incidenza di malignità solo a causa della durata del follow-up.

Bias di informazione

Ne esistono 4 tipi principali: bias di misura, bias di classificazione, bias di osservazione e bias di risposta. Tuttavia, possiamo aggiungere anche quelli di richiamo, di resoconto, di pubblicazione, di tempo, di rinuncia e di confondimento.

Il *bias di misura* deriva da misurazioni non accurate o irregolari dei soggetti del campione, degli eventi o dei fenomeni.

Il *bias di classificazione* si riferisce all'errata assegnazione o classificazione di materiale e persone all'interno di un gruppo. Il problema sorge quando questa è basata su caratteristiche percepite come comuni, ma che successivamente dimostrano di non esserlo. Per esempio, lesioni che in origine erano state definite nevi displastiche o nevi atipici con iperplasia melanocitaria potrebbero in seguito esser stati descritti come nevi atipici, melanoma *in situ*, melanoma borderline o melanoma con tendenza invasiva minima, se non c'è concordanza di criteri tra gli operatori^{18,19}.

Il bias di classificazione causa problemi anche prima che il significato del risultato degli studi venga delineato.

Il *bias di osservazione* si verifica quando l'osservatore fallisce nell'identificazione di un fenomeno specifico. Comunemente un ricercatore, sotto pressione per riportare un risultato significativo, tende ad interpretare quel risultato come buono o eccellente, anche se è equivocabile. Per minimizzare questo bias sono utilizzati disegni di studi controllati in doppio cieco.

Il *bias di risposta* è l'errore nell'interpretare il risultato. Si verifica quando i volontari o i pazienti rispondono ad una chiamata o ad un avviso specifico. Infatti i soggetti che non rispondono possono avere caratteristiche differenti. A volte i pazienti che sono reclutati per uno studio clinico si aspettano un risultato positivo e possono così riportare un miglioramento della loro sintomatologia (ad es, il prurito).

Il *bias di richiamo e/o resoconto* si verifica quando una persona non sa fornire un accurato resoconto di quanto è accaduto esattamente nella sua storia clinica. Un paziente con melanoma potrebbe riferire che non ha notato un particolare cambiamento di dimensioni o di colore del nevo, nonostante questo sia chiaramente evincibile dai reperti fotografici. In alcuni studi gli investigatori si basano su racconti personali

per la definizione di un nevo congenito, per poi appurare quanto la memoria dei pazienti sia spesso incompleta o inaccurata. Esso si presenta quando un paziente omette o rivela selettivamente informazioni riguardanti la sua storia clinica. In uno studio sulla malattia di Bowen e malignità viscerale, ad esempio, i pazienti con malattia di Bowen potrebbero non riferire la loro esposizione agli arsenicali.

Il *bias di pubblicazione* consegue al fatto che gli editori potrebbero avere la tendenza a pubblicare solo articoli che contengano scoperte sensazionali o risultati positivi. Il rifiuto di manoscritti con "poco interesse per il nostro lettore" o quelli "senza un valore di *p* significativo" nei loro risultati non è un'evenienza poco comune²⁰. Un recente report riguardante la paratiroidectomia e calcifilassi ha mostrato la mancanza di interesse nel pubblicare "roba vecchia"²¹. In questa review sono riportati i casi di 104 pazienti con calcifilassi dal 1898 al 1995; 58 furono trattati con paratiroidectomia. Di questi ultimi è sopravvissuto il 66% (38/58), mentre di quelli che non furono operati solo il 35% (13/37). Il valore di *p* era stato stimato essere pari a 0,007. Leggiamo la letteratura da un'angolatura diversa. Tra il 1898 e il 1979 il 65% (13/20) di quelli che non ebbero un approccio di tipo chirurgico morirono. La percentuale di soggetti che non ha risposto all'approccio non chirurgico è la stessa in un periodo di circa 100 anni. E' possibile che non ci sia stato affatto progresso nel trattamento non chirurgico dei pazienti con calcifilassi? Più verosimilmente le storie con esito positivo non hanno attratto l'attenzione degli editori e non sono state pubblicate.

Il *bias di tempo* si compone di un bias legato a un'interpretazione erronea quando si sovrastima il tempo di sopravvivenza perché si retrocede rispetto al punto di partenza dello studio. Questo di solito avviene nei casi in cui la patologia sia diagnosticata precocemente attraverso una metodica di screening. La diagnosi precoce e la rimozione di un melanoma *in situ*, di un melanoma borderline o di un melanoma a tendenza invasiva minima può far sembrare il tasso di sopravvivenza a 5 anni migliore di quanto in realtà esso è. Questo perché la data della diagnosi è spostata, nonostante il fatto che l'outcome terapeutico del melanoma possa non essere signifi-

cattivamente migliorato negli ultimi anni. La data di diagnosi di lentigo maligna o lentigo maligna-melanoma potrebbe avvenire in qualsiasi momento durante il periodo silente. Un medico attento che pratichi la biopsia potrebbe facilmente spostare la data di inizio della patologia di pochi mesi o anni. Ciò renderebbe il tempo di sopravvivenza dei pazienti con melanoma più lungo di quanto in realtà sia.

Un altro bias legato al tempo è il *bias di lunghezza* eccessiva di patologia che può influenzare lo studio perché quando si selezionano i soggetti vi è un'alta possibilità che siano selezionati quelli con malattia presente da più tempo o che sopravvivono più a lungo. La storia clinica di pazienti con necrolisi epidermica tossica²² dimostra che gli antibiotici ne sono la causa principale; comunque, la maggior parte dei pazienti sono morti prima della raccolta delle informazioni mediche e in particolare di quelle relative ai farmaci assunti. Le informazioni ottenute, pertanto, sono per lo più relative a pazienti che sono sopravvissuti o sono vissuti abbastanza a lungo da permettere di conoscere la loro storia clinica.

Il *bias di rinuncia* è determinato dal fatto che può esserci una differenza tra il valore vero e quello collezionato in uno studio, in quanto i soggetti che scelgono di rinunciare potrebbero avere caratteristiche significativamente diverse da quelle di chi fa parte dello studio. Il trattamento PUVA può essere molto efficace nella psoriasi, ma bisogna essere consapevoli che molti di quelli che non rispondono al trattamento lo hanno terminato precocemente.

Il bias di confondimento

È una variabile che induce o previene l'outcome d'interesse, ma che è anche associata con la causa investigata. Per esempio, troviamo che i pazienti con pemfigoide bolloso spesso hanno una storia di carcinoma a cellule basali. Non dovremmo asserire che il basalioma è associato con il pemfigoide bolloso, ma dovremmo considerare il fatto che entrambe le condizioni avvengono in pazienti di età superiore ai 40 anni. In questo caso, perciò,

l'età è il fattore confondente.

Il caso (Chance)

Molti fenomeni osservati accadono solo per caso. Per ridurre questa possibilità bisogna tener presente tre componenti: l'ampiezza campionaria, il valore di *p* e la variabilità.

Ampiezza campionaria

Di solito il campione viene selezionato da una popolazione. L'ampiezza del campione diviene un fattore cruciale se si vuole che il risultato sia significativo. Essa è strettamente correlata al potere statistico e alla grandezza dell'errore di tipo I (sostenere che esista una differenza quando non c'è). La giusta ampiezza per supportare una teoria è determinabile solo dopo l'attuazione di uno studio pilota. Un campione di piccole dimensioni può condurre ad una conclusione prematura.

Usiamo il pemfigo paraneoplastico e la malignità interna come esempio. Nello studio di Helou *et al*²³, 28 pazienti mostravano manifestazioni cutanee che richiama il pemfigo, caratterizzate dalla coesistenza di lesioni di eritema multiforme e di lesioni bollose. In tutti il quadro istologico non era specifico, mentre l'alterazione immunopatologica era caratterizzata da depositi granulari o lineari di immunoglobuline negli spazi intercellulari a livello della membrana basale. Gli studi di immunoprecipitazione hanno dimostrato che gli antigeni di 250 kd (desmoplachina), 230 kd (antigene del pemfigoide bolloso), 210 kd (desmoploachina II), 190 kd e 170 kd sono specifici per il pemfigoide. Tali immunoprecipitati non erano presenti in nessuno dei casi riportati. La maggior parte dei pazienti morì o aveva malignità interna al momento della diagnosi²³.

D'altra parte, anche un campione troppo grande può a volte portare alla conclusione sbagliata. In un esempio ipotetico consideriamo 5.000 pazienti trattati con tretinoina crema allo 0,1%. Il livello medio dei trigliceridi del siero aumenta da 105,1 (prima del trattamento) a 108,0 (dopo il trattamento), ovvero aumento del 2,8%, ma si mantiene ancora entro il range di normalità. Il

valore di *p* è pari a 0,001. In questo esempio la non significatività clinica è probabilmente più accettabile della significatività statistica.

Valore di p

Un valore di *p* <0,05% riflette solo la probabilità che la differenza riscontrata tra il campione oggetto di interesse e i controlli sia dovuta al caso in meno del 5% dei casi. Come anticipato, il valore di *p* è influenzato dall'ampiezza campionaria. In altre parole, a volte una non significatività statistica è un risultato clinicamente significativo.

Variabilità

I dati fisiologici dell'uomo sono normalmente soggetti a variabilità. Individui con diversi valori di pressione arteriosa e glicemia possono essere considerati normali entro determinati range. Perciò nell'interpretare due serie di dati bisogna considerare la variabilità "normale" nei dati, ossia la loro distribuzione secondo la curva di Gauss.

La variabilità può essere biologica, legata alle caratteristiche dell'individuo, e temporale ossia in base al momento di misurazione. C'è poi una variabilità casuale che rientra nel cosiddetto chance di cui abbiamo precedentemente esposto.

Conclusioni

I principi dell' "ABC" forniscono una serie di strumenti utili nell'interpretazione dei dati presentati nella letteratura o dei dati bruti in nuove proposte di ricerca. Queste regole ci guidano nella scelta dell'approccio più consono per una malattia e del giusto test da effettuare per la diagnosi, ma ci aiutano anche a delineare un quadro quanto più reale possibile dell'entità della patologia. In tal modo ci consentono di poter utilizzare l'epidemiologia quale strumento utile per coniugare l'occhio clinico e l'occhio virtuale della ricerca per una pratica clinica consapevole.

Ringraziamenti: si ringrazia la Dr.ssa Maria Mariano per aver collaborato alla stesura dell'articolo.

Summary. *Criteria for the interpretation of clinical studies.* To interpret any study, three main principles need to be utilized: Appraisal, which includes generalizability and association bias, which includes selection bias, information bias, and confounders; and chance, which is affected by sample size, statistical significance, and normal variations in population data. These are the ABC principles. Appraisal: there are two major componen-

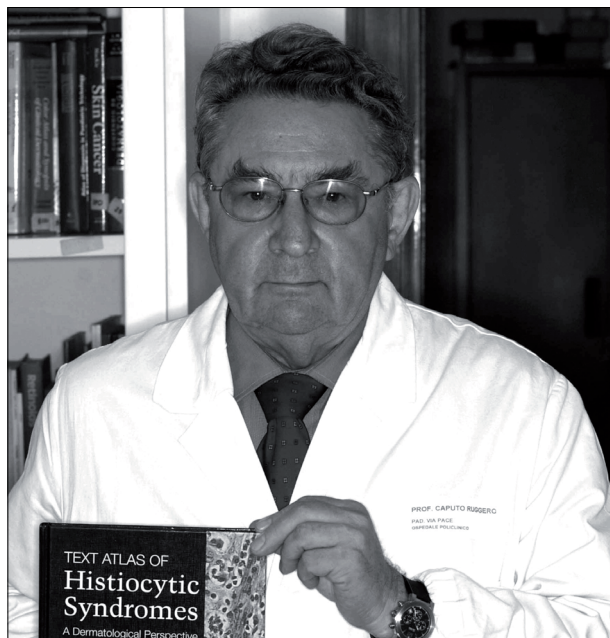
ts used to evaluate and appraise data: generalizability and association. Generalizability looks at whether the results from the study of one population can be equally applied to another population. Association refers to the link between two events: one is the cause (or the exposure) and the other is the outcome (or the disease). Most epidemiologists use Hill's nine criteria of association to analyze the association. These criteria are: temporality, consistency, strength, epidemiological experiment, dose-response, specificity, coherence, biological plausibility, and analog. Bias: bias refers to a deviation of results or inferences from the truth. There are three major types of bias: selection bias, information bias and confounding bias. Selection bias is the most common bias observed and is the error due to differences in characteristics between those who are selected for a study and those who are not. The three most important examples of selection bias are Berkson's bias, autopsy bias and ascertainment bias. The four major types of information bias are: measurement bias, classification bias, observer bias and response bias. A confounder is a variable that induces or prevents the outcome of interest, but is also associated with the cause under investigation. Chance: many observed phenomena may occur just by 'chance'. In order to minimize the probability of chance, we need to look at the three components: sample size, p-value and variation. In conclusion the ABC principles provide a set of useful tools in interpreting the data presented in literature or raw data in new research proposals. These principles guide us to choose the right approach for a disease, the right test for diagnosis and help to determine a true picture of a disease entity.

Key words: clinical studies, interpretation, appraisal, bias, chance.

Bibliografia

1. Chuang T-Y, Mirowski GW, Reizner GT. Dermatoepidemiology. III. ABC principles for a critical review of the literature. *Int J Dermatology* 1998; 37: 1.
2. Chuang T-Y, Popescu A, Su W-PD, et al. Squamous cell carcinoma: a population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *Arch Dermatol* 1990; 126: 185.
3. Chuang T-Y, Popescu A, Su W-PD, et al. Basal cell carcinoma: a population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 413.
4. Chute CG, Chuang T-Y, Bergstralh EJ, et al. The subsequent risk of internal cancer with Bowen's disease: a population-based study. *JAMA* 1991; 266: 816.
5. Chuang T-Y, Reizner GT, Elpern DJ, et al. Keratoacanthoma in Kauai, Hawaii: the first documented incidence in a defined population. *Arch Dermatol* 1993; 129: 317.
6. Reizner GT, Chuang T-Y, Elpern DJ, et al. Basal cell carcinoma in Kuai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 184.
7. Reizner GT, Chuang T-Y, Elpern DJ, et al. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii: a population-based incidence report. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 596.
8. Chuang T-Y, Reizner GT, Elpern DJ, et al. Squamous cell carcinoma of the skin in Kauaiian Caucasians, Hawaii, U.S.A. *Int J Dermatol* 1995; 34: 393.
9. Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer* 1993; 53: 585.
10. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965; 58: 295.
11. Chuang T-Y, Faust HB, Farmer FR. Dermatoepidemiology. II. Causal inference established by a rule called "ASSOCIATED". *Int J Dermatol* 1997; 36: 412.
12. Chuang T-Y. Condyloma acuminatum (genital warts): an epidemiologic view. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 376.
13. Chuang T-Y, Heinrich LA, Schultz MD, et al. PUVA and skin cancer: a historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 173.
14. Chuang T-Y, Tse J, Reizner GT. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) as a skin marker for internal malignancy: a case-control study. *Am J Prev Med* 1990; 6: 238.
15. Last JM, ed. A dictionary of epidemiology, 3rd edition. New York: Oxford University Press, 1995.
16. Dinneen AM, Mehregan DR. Sebaceous epithelioma: a review of twenty-one cases. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 47.
17. Graham JH, Helwing EB. Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. *Arch Dermatol* 1959; 80: 133.
18. Meyer LJ, Piepkorn M, Goldgar DE, et al. Interobserver concordance in discriminating clinical atypia of melanocytic nevi, and correlations with histologic atypia. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 618.
19. Piepkorn MW, Barnhill RL, Cannon-Albright LA, et al. A multiobserver, population-based analysis of histologic dysplasia in melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 707.
20. Rennie D, Flanagan A. Publication bias: the triumph of hope over experience. *JAMA* 1992; 267: 411.
21. Hafner J, Keusch G, Wahl C, et al. Uremic small-artery disease with medical calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis: a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy). *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 954.
22. Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Eng J Med* 1995; 333: 1600.
23. Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 441.

In ricordo di Ruggero Caputo



Il 24 maggio 2007, il Professor Ruggero Caputo, Direttore dell'Unità operativa complessa della Fondazione IRCCS "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena" di Milano e Direttore della Scuola di specializzazione in Dermatologia e venereologia dell'Università degli studi di Milano, è prematuramente ed improvvisamente mancato all'affetto dei Suoi cari e dei Suoi collaboratori.

Certamente il Professor Ruggero Caputo era un grande dermatologo conosciuto in tutto il mondo, ma altrettanto certamente Caputo non aveva un carattere accomodante o remissivo. Mi sono quindi abbastanza meravigliato per il numero di lettere affettuose di condoglianze che mi sono arrivate un po' da tutte le parti. Io lo conoscevo bene Caputo, e so bene che certe volte la sua impulsività poteva apparire aggressività ma, per dirla con una parola, egli era soprattutto un uomo entusiasta ed appassionato della vita e della dermatologia. Questa caratteristica è quella che gli amici ed i colleghi di molti paesi gli hanno riconosciuto nei loro messaggi.

La vita di Caputo non è difficile da raccontare: se si eccettua la sua passione per il tennis (Caputo è stato un ottimo giocatore!) e per la pesca (Caputo è stato un ottimo pescatore!), Ruggero Caputo dopo la laurea in medicina si innamorò della Dermatologia che non lascerà più.

Frequenta la Clinica dermatologica di Milano che era allora diretta da Agostino Crosti e si appassiona alla microscopia elettronica che pratica con fervore insieme a Francesco Clementi nell'Istituto di Farmacologia allora diretto da Emilio Trabucchi; contemporaneamente si specializza in Dermatologia e Venereologia e si trasferisce quindi stabilmente nella storica sede di Via Pace. Accanto al Prof. Angelo Bellone, Caputo applica la nuova metodologia allo studio dell'ultrastruttura della cute normale e

patologica ed in particolare allo studio delle istiocitopatie e in breve tempo ne diviene un esperto di valore internazionale. Si dedica in seguito, sotto la guida di Ferdinando Gianotti, allo studio delle dermatosi pediatriche ed anche in questo campo non tarda ad emergere come dermatologo pediatrico di fama internazionale. Siamo nel 1984 e, dopo la rinuncia di Carlo Luigi Meneghini e l'improvvisa scomparsa di Gianotti, Ruggero Caputo, giovanissimo professore ordinario, prende la guida della 1^a Clinica dermatologica dell'Ospedale Maggiore di Milano.

La sua attività in campo didattico, scientifico e clinico è instancabile. Nel campo della didattica, Caputo si dedica con passione all'insegnamento sia per gli studenti del corso di laurea in Medicina e chirurgia, sia per gli specializzandi in Dermatologia e Venereologia, accoglie i molti studiosi stranieri che chiedono di soggiornare a Milano per approfondire specifici problemi e organizza numerosi seminari volti all'educazione medica continua.

Nel campo della ricerca, crea il Centro di Immunopatologia dermatologica per lo studio non solo delle malattie cutanee autoimmuni e linfoproliferative primitive della cute. Nel campo dell'assistenza, Caputo fonda il Centro per lo studio delle Malattie cutanee ereditarie (CMCE), ed il Centro di Cosmetologia dermatologica. Il CMCE, primo centro italiano ad essere costituito, ha sviluppato, tra le altre attività, il Registro italiano delle Epidermolisi bollose e delle Ittiosi, oltre ad essere un importante punto di riferimento regionale e nazionale per molte malattie rare. Il Centro di Cosmetologia dermatologica è la prima struttura pubblica per lo studio e la cura dei gravi inestetismi cutanei.

Di non minore importanza è l'attività organizzativa. Caputo organizza a Milano importanti congressi, tra cui quello mondiale di Dermatologia pediatrica nel 1990 e crea le Giornate milanesi internazionali di Dermatologia che sono diventate un punto di richiamo nell'ambito nazionale.

Nel campo degli incarichi ufficiali, Caputo è stato per ben 15 anni membro del comitato direttivo della International League of Dermatological Societies. Tra gli altri incarichi di prestigio, ricordiamo la presidenza dell'International Society of Dermatopathology e della Società Italiana di Dermatologia e Venereologia. Caputo inoltre è stato illustre membro del board dell'European Academy of Dermatology and Venereology e della American Academy of Dermatology.

La sua produzione scientifica ed editoriale è di prim'ordine: quasi 400 lavori scientifici e libri in italiano e in inglese, fra cui sono di grande rilievo i quattro volumi di "Pediatric Dermatology and Dermatopathology", realizzati in collaborazione con Bernard Ackermann, Evita Sison-Torre, Giorgio Annessi e chi scrive, ed il "Text Atlas of Histiocytic Syndromes".

La dermatologia italiana deve molto a Ruggero Caputo. Le sue aperture alla dermocosmetologia e le sue iniziative internazionali hanno contribuito a modernizzarla ed a spvincializzarla. I colleghi che l'hanno conosciuto più da vicino ne hanno apprezzato, al di là delle sue eccezionali capacità diagnostiche, soprattutto l'entusiasmo per il suo lavoro ed il suo amore per la vita.

Carlo Gelmetti

Recensioni

(a cura di Paolo Lisi)

Il melanoma: aspetti medico-legali. M. Massimelli, G. Vitetta. 96 pagine, 1 figura, 15 tabelle. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2007 (€ 16,00).

È un piccolo libro per formato e numero di pagine, ma non per contenuti e problematiche sollevate, che per di più hanno subito consistenti cambiamenti nel tempo in relazione al progressivo incremento dell'incidenza e al differente approccio clinico-diagnostico e classificativo della lesione.

A questi aspetti, alla stadiazione, ai fattori prognostici e al follow-up dei pazienti affetti da melanoma cutaneo è dedicato il primo capitolo del libro.

Negli ultimi 20 anni, tuttavia, è variato anche l'atteggiamento dei medici legali nei confronti della patologia neoplastica e, di conseguenza, del melanoma: le attuali polizze, infatti, non prevedono più l'impossibilità di fornire una copertura assicurativa per rimbor-

so di spese mediche o invalidità permanente. Quest'ultima è in genere espressa in termini percentuali, sia dalle assicurazioni sociali (INPS, invalidità civile) che da quelle private, sulla base di nuovi criteri valutativi, basati sui fattori prognostici del melanoma, connessi con il rischio di ripresa di malattia o con la presenza di metastasi, e sulla capacità lavorativa residua del soggetto.

Il 4° capitolo è dedicato a "La responsabilità professionale medica", a cui segue un'appendice in cui sono riportate alcune sentenze significative.

Nel complesso, come afferma la Prof.ssa Maria Grazia Bernengo nella Presentazione del libro, è una monografia che "risponde non solo alle esigenze dei medici legali, ma rappresenta anche un aiuto ed una guida per i dermatologi per quanto concerne gli aspetti medico-legali che rivestono una sempre crescente importanza nella pratica clinica".

Notiziario

Serie integrative SIDAPA per l'esecuzione del patch test

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

Serie integrativa "Mercuriali"

Acido tiosalicilico 0,1%
Fenilmercurio acetato 0,01% (in acqua)
Fenilmercurio nitrato 0,01% (in acqua)
Mercurio ammonio cloruro 1%
Mercurio bicloruro 0,05% (in acqua)
Mercurio metallico 0,5%
Mercurocromo 0,1% (in acqua)
Piroxicam 10%

Estratto del verbale del Consiglio direttivo di SIDAPA (Roma, 20.1.2007)

Sono stati approvati all'unanimità:

- la richiesta di inserimento nella lista dei Centri di riferimento di Dermatologia allergologica, professionale e ambientale, dell'Unità operativa di Dermatologia dell'Ospedale di Circolo di Varese e dell'Unità operativa di Dermatologia dell'Azienda ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro;
- la serie integrativa "Mercuriali"; questa sarà inserita nel sito web SIDAPA (nella parte riservata ai Soci) e pubblicata negli Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale;
- il bilancio consuntivo 2006.

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- favorire l'attività di ricerca in ambito SIDAPA attraverso l'elargizione di un bonus di € 2.000,00 per ciascun progetto di ricerca multicentrico presentato da Soci e successivamente approvato dal CD;
- proporre nuovi progetti di ricerca su "Dermatiti da contatto e qualità di vita", "Incidenza della dermatite allergica da contatto da nichel a 5 anni dall'entrata in vigore della direttiva europea", e "Frequenza della dermatite palpebrale in donne con documentata allergia al nichel solfato e relazione della stessa con l'uso di cosmetici per occhi";
- iscriverne alla SIDAPA, con l'aiuto di una Ditta, nell'ambito della campagna per promuovere le nuove iscrizioni, specializzandi in Dermatologia e Venereologia;
- sviluppare sul sito web ulteriori nuovi contributi informativi per gli utenti.

Estratto del verbale del Consiglio direttivo di SIDAPA (Roma, 9.6.2007)

Sono stati approvati all'unanimità:

- i progetti di ricerca su "Dermatiti da contatto e qualità di vita", "Incidenza della dermatite allergica da contatto da nichel a 5 anni dall'entrata in vigore della direttiva europea", "Frequenza della dermatite palpebrale in donne con documentata allergia al nichel solfato e relazione della stessa con l'uso di cosmetici per occhi", "Studio del potenziale sensibilizzante del legno attraverso la metodica estrattiva della sonicazione".

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- prorogare i termini per i bonus di € 2.000,00 per i Soci che presenteranno progetti di ricerca multicentrici, successivamente approvati dal CD;
- esortare i giovani Soci a trascorrere un periodo di apprendimento presso laboratori o Istituti qualificati, per poter poi mettere a disposizione di SIDAPA le conoscenze acquisite. SIDAPA contribuirà con bonus di € 5.000,00;
- esortare i Soci a destinare, se possibile, la quota del 5 per mille a favore di SIDAPA che risulta, da quest'anno, associazione operante nel campo scientifico;
- acquistare, con i fondi di SIDAPA, gli apteni per lo studio sulle "Dermatiti da contatto da resine";
- valutare solo nelle prossime riunioni del CD le candidature per i congressi nazionali SIDAPA dal 2009, essendo già state deliberate le sedi di Modena (2007) e Firenze (2008);
- inserire nel sito web le due relazioni premiate come "migliori comunicazioni SIDAPA" al 3° Congresso Nazionale Unificato SIDeMaST-ADOI di Roma e i due migliori poster.

Congressi

8-10 novembre 2007

7° Congresso nazionale SIDAPA

Modena, 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

16-19 aprile 2008

XXIII Congresso nazionale S.I.D.C.O.

Perugia, Perugia Centro Congressi

Presidenti: P. Lisi, V. Ansidei

Segreteria organizzativa: The Office

Via San Nicolo 14, 34121 Trieste

tel: 040368343; fax: 040368808

e-mail: sidco2008@theoffice.it

internet: www.theoffice.it/sidco2008

23-26 aprile 2008

1st Congress of Global dermatology

Genova, Cotone Congressi

Presidenti: L. Massone, E. Nunzi

Presidente onorario: A. Rebora

Segreteria organizzativa: All Round s.r.l.

Via Luciano 15, 20156 Milano

tel: 0236570700; fax: 0236570740

e-mail: info@allroundcongressi.it

internet: www.dermatologiaglobale.info

28-31 maggio 2008

4° Congresso nazionale unificato di

Dermatologia e Venereologia

Napoli, Mostra d'Oltremare

Presidenti: F. Ayala, F. Ricciuti

Segreteria organizzativa: Triumph Congressi

Via Lucilio 60, 00136 Roma

tel: 06355301; fax: 0635530268

e-mail: dermatologia2008@gruppotriumph.it

TANTI VANTAGGI IN UN COLPO SOLO

KIFRAME



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

RAPIDPATCH 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

Specialità Same in Dermatologia



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

clindamicina same 1% gel

ATC D10AF01
clindamicina
tubo 30 g

metronidazolo same 1% gel

ATC D06BX01
metronidazolo
tubo 30 g

tretinoina same 0,05% crema

ATC D10AD01
tretinoina
tubo 20 g