

# Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 61, NUMERO 3, SETTEMBRE-DICEMBRE 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 cibo<sup>3</sup>

\*Trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e dell'orticaria cronica idiopatica<sup>2,3</sup>

Medicinali soggetti a prescrizione medica

classe A  
S.S.N. Nota 89



**Xyzal**<sup>®</sup> 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<sub>cr</sub>) del paziente espresso in ml/min. Il valore CL<sub>cr</sub> (ml/min) può essere ricavato a partire dal livello di creatinina sierica (mg/dl) in base alla seguente formula:

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

Adattamento del dosaggio per i pazienti con 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 H<sub>1</sub> periferici. Gli studi di binding hanno indicato che levocetirizina è dotata di alta affinità per i recettori H<sub>1</sub> umani (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). L'affinità di levocetirizina è doppia rispetto a quella di cetirizina (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Levocetirizina si dissocia dai recettori H<sub>1</sub> con una emivita di 115 ± 38 min. Gli studi di farmacodinamica condotti nel volontario sano hanno dimostrato che levocetirizina esercita un'attività comparabile a cetirizina a livello cutaneo e nasale, ma con un dosaggio dimezzato. Studi in vitro (tecniche delle camere di Boyden e degli strati di cellule) mostrano che levocetirizina inibisce la migrazione transendoteliale di eosinofili indotta da eotassina sia nel derma sia nel tessuto polmonare. In uno studio sperimentale di farmacodinamica in vivo (tecnica della "skin chamber") in 14 pazienti adulti, durante le prime 6 ore della reazione indotta da polline, sono stati evidenziati tre effetti inibitori principali di levocetirizina 5 mg in confronto con placebo: inibizione del rilascio di VCAM-1, modulazione della permeabilità vascolare e riduzione del reclutamento di eosinofili. L'efficacia e la sicurezza di levocetirizina sono state dimostrate in 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  $115 \pm 38$  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

no  
all  
DERMA

## *Dermocosmetici ad alta tollerabilità*



### Tecnologia NoAll:

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

**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](http://www.montemeru.it) al link privacy.

**Inserzioni pubblicitarie**

Le richieste vanno indirizzate al Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica dell'Università degli studi di Perugia, sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, nella persona del Prof. Paolo Lisi (tel: 075.5731388; fax: 075.5783452).

**Estratti**

Gli eventuali estratti, oltre ai 20 gratuiti, debbono essere richiesti all'atto del rinvio delle bozze e pagati in contrassegno sulla scorta della tariffa che l'Editore avrà preventivamente inviato all'Autore. Per Enti, Istituti, Biblioteche, Ospedali, ASL è consentito il pagamento a ricevimento della fattura, ma dovrà essere inviato il relativo buono d'acquisto. Gli estratti verranno forniti dopo il saldo della fattura.

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche o la pubblicazione web) sono riservati per tutti i paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale

Coordinamento editoriale: Marco Fazion

Elaborazione grafica: Flavia Battaglini e Silvio Piorigo

Copertina e grafica: Paolo Cucci

Fotocomposizione e stampa: Unione Tipografica Folignate, Foligno (PG)

© Monte Meru Editrice

# Annali italiani di Dermatologia allergologica

*clinica e sperimentale*

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

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



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

#### Direzione editoriale

Monte Meru S. r. l.  
Via San Martino, 20  
06081 Assisi (PG), Italia  
Tel. amministrazione  
+39.075.8197105  
Fax: 178.227.7437  
e-mail: info@montemeru.it  
Internet: www.montemeru.it

#### Recensita in:

Faxon Finder,  
Faxon XPRESS,  
EMBASE / Excerpta Medica

#### Direttore

Paolo Lisi (Perugia)

#### Comitato editoriale

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

#### Redattore capo

Luca Stingeni (Perugia)

#### Segreteria di redazione

Katharina Hansel (Perugia)  
Simona Pelliccia (Perugia)

#### Comitato scientifico

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

#### Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare  
nel dicembre 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,  
Poliambulatorio Montelucente, 06100 Perugia  
(tel.: 075.5731388; fax: 075.5783452)

o tramite posta o via e-mail ([dermalam@unipg.it](mailto:dermalam@unipg.it)).

Nel caso di invio on line, si prega di salvare il testo in rich text format (rtf) (usare la funzione salva con nome e selezionare il file rich text format). La pubblicazione degli articoli è subordinata al giudizio del Comitato editoriale che ha facoltà di chiedere agli Autori eventuali modifiche. Non saranno comunque presi in considerazione gli articoli non uniformi alle norme editoriali e quelli non accompagnati dalla dichiarazione degli Autori in cui si precisa che il lavoro è inedito, che non è stato inviato ad altra rivista e che, se accettato, la sua proprietà sarà ceduta alla Casa editrice. Tale dichiarazione dovrà essere firmata da tutti gli Autori del lavoro e trasmessa tramite fax alla Direzione della rivista. I lavori vengono pubblicati gratuitamente; sono previsti n. 20 estratti gratuiti per articolo.

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

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

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

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

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

### Manoscritti

I manoscritti dovranno essere redatti con interlinea doppia e con margini di almeno 2,5 cm, su foglio di formato ISOA4.

Se inviati tramite posta, oltre alla copia cartacea, dovrà essere allegata quella su compact disc o floppy disk da 3.5"; dove possibile, sono preferibili floppy disk high density o double sided. I file possono essere redatti in Word, Winword, Wordstar, Word Perfect ed Open Office. Il dischetto deve essere etichettato con: nome degli Autori, titolo dell'articolo, word-processor utilizzato (e relativa versione).

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

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

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

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

### Riassunti

In essi è necessario sintetizzare accuratamente gli *scopi del lavoro*, i *materiali e metodi*, i *risultati* e le *conclusioni*. Il riassunto in italiano

non dovrà superare le 150 parole, mentre quello in inglese dovrà essere molto più ampio (non meno di 400 parole); per i *Casi clinici e comunicazioni in breve*, tuttavia, non possono essere utilizzate più di 100 parole. Per gli editoriali e le lettere non è previsto il riassunto.

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

### Tabelle e figure

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

### Disegni e fotografie

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

### Bibliografia

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

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

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

Dal GIRDCA alla SIDAPA: 25 anni di attività (1982-2007) <i>Achille Sertoli</i> .....	»	79
Allergeni nei cosmetici <i>An Goossens</i> .....	»	86
Uomo e la processionaria del pino ( <i>Thaumetopoea pityocampa</i> Schiff) <i>Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, C. Foti e Gianni Angelini</i> .....	»	91

### Articoli originali

Psoriasi, farmaci e abitudini personali: studio su 615 pazienti <i>Anna Maria Riccardo, Gabriella Fabbrocini e Fabio Ayala</i> .....	»	99
---	---	----

### Casi clinici in breve

Sindrome da ipersensibilità a cefixima e utilità del test intradermico: a proposito di un caso <i>Luca Stingeni e Paolo Lisi</i> .....	»	104
Morso di <i>Loxosceles rufescens</i> (Araneae: Scycitodidae): prima segnalazione in Umbria <i>Mario Principato, Iolanda Moretta, Danilo Assalve, Francesco Cittadini e Luca Fortugno</i> . . . .	»	108
Inquinamento ambientale e <i>Mycobacterium chelonae</i> : a proposito di un caso di ipodermite nodulare suppurativa in immunodepressa <i>Leonardo Bianchi, Stefano Simonetti e Luca Stingeni</i> .....	»	111

<b>Indice degli autori ed indice analitico del volume 61 (2007)</b> .....	»	115
---	---	-----

## Contents

### Review

From GIRDCA to SIDAPA: 25 years of activity <i>Achille Sertoli</i> .....	»	79
Cosmetic allergens <i>An Goossens</i> .....	»	86
Humans and pine caterpillar ( <i>Thaumetopoea pityocampa</i> Schiff) <i>Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, C. Foti and Gianni Angelini</i> .....	»	91

### Original articles

Psoriasis, drugs and habits: a study of 615 patients <i>Anna Maria Riccardo, Gabriella Fabbrocini and Fabio Ayala</i> .....	»	99
--	---	----

### Case reports

DRESS syndrome induced by cefixime and confirmed by intradermal test <i>Luca Stingeni and Paolo Lisi</i> .....	»	104
Bite of <i>Loxosceles rufescens</i> (Araneae: Scytodidae): first report in Umbria <i>Mario Principato, Iolanda Moretta, Danilo Assalve, Francesco Cittadini and Luca Fortugno</i> .	»	108
Environmental pollution and <i>Mycobacterium chelonae</i> : a case of nodular suppurative subcutaneous infection in immunosuppressed patient <i>Leonardo Bianchi, Stefano Simonetti and Luca Stingeni</i> .....	»	111
<b>Author index and subject index of volume 61 (2007)</b> .....	»	115

## Dal GIRDCA alla SIDAPA: 25 anni di attività (1982-2007)

Achille Sertoli

**Riassunto.** Viene riferita l'attività dermato-allergologica espletata in Italia negli ultimi 25 anni, dal 1982 al 1998 dal GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) e poi dal 1999 dalla SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale), erede del GIRDCA. Sono riportati gli argomenti delle oltre 30 ricerche multicentriche svolte, elencati i 7 Congressi SIDAPA con i loro principali temi ed infine brevemente richiamate le principali attività di ricerca con i relativi riferimenti bibliografici, di 16 dei 24 Centri di riferimento che hanno risposto alla richiesta di informazioni in merito.

**Parole chiave:** GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali), SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale), attività, storia della dermatologia allergologica, Italia.

**Summary.** *From GIRDCA to SIDAPA: 25 years of activity.* The allergological dermatology activities conducted in the past 25 years, from 1982 to 1998 by the GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali), and subsequently from 1999 by the SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale ed Ambientale), the successor of GIRDCA, are reported. The subjects of over 30 multicentre studies conducted are reported. The seven SIDAPA congresses and their subjects are listed and the main activities of 16 out of 24 Reference Centres, who responded to the related request for information, are reported.

**Key words:** GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali), SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia, Allergologica, Professionale ed Ambientale), activities, history of allergological dermatology, Italy.

### Introduzione

Questa rassegna storica trae spunto, aggiornandole ed integrandole, da quelle di Angelini e Vena<sup>1</sup> e di Meneghini<sup>2</sup>. Le due guerre mondiali e le altre vicissitudini della prima metà del ventesimo secolo hanno ostacolato la diffusione e l'applicazione nella ricerca e nella pratica clinica, almeno in Italia, degli studi in tema di dermatiti da contatto (DC) condotti in Europa da Jadassohn<sup>3,4</sup> e quindi da Bloch<sup>5</sup>, da Bonnevie<sup>6</sup> e da Tzanck e Sidi<sup>7</sup>. Pertanto l'interesse dei dermatologi italiani per il settore della Dermatologia allergologica, professionale e ambientale, materia peculiare ma al tempo stesso strettamente connessa alla Dermatologia in quanto presente in tutti i suoi capitoli, è iniziato negli anni '50 e si è intensificato soltanto negli anni '60.

Le prime ricerche, seguendo le orme di quelle

europee, furono di Carlo Luigi Meneghini (Milano), di Giuseppe Zina e di Giovanni Bonu (Torino), di Carmelo Scarpa (Roma-Trieste), di Ferdinando Ippolito (Roma), di Emiliano Panconesi e di Luigi Semmola (Firenze). Di Meneghini ricordiamo gli studi patogenetici su eczema da contatto e dermatite allergica da contatto (DAC) da cemento e da sali di cromo e l'esposizione di queste e di altre patologie da contatto nel volume "Le dermatiti eczematose professionali" del 1961<sup>8</sup>, dedicato a questa materia, allora relativamente nuova. Nel volume furono proposte, pionieristicamente, anche serie addizionali di apteni da saggiare nelle varie professioni.

Zina e Bonu dedicarono il loro interesse alla diagnostica ed alla clinica delle DAC ed in particolare a quelle da metalli; Scarpa si occupò dell'eziologia della DAC e con Ippolito precisò clinica e patogenesi della DAC endo-

gena lichenoida da rilevatori cromogeni nello sviluppo delle foto a colori ed in bianco e nero; Panconesi condusse, in collaborazione con l'Istituto di Chimica-fisica dell'Università di Firenze, esperienze che conservano a tutt'oggi il loro valore, sui legami degli apteni con vettori proteici nella formazione dell'antigene; infine devono essere ricordati gli apporti di Semmola, uno dei primi dermatologi italiani a interessarsi degli aspetti medico-legali e assicurativi delle DC professionali.

Negli anni '70 l'attività dei dermatologi italiani in tema di Dermatologia professionale ha subito un notevole incremento sulla spinta della collaborazione con i dermatologi europei e della fondazione, nel 1967, dell'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), alla quale contribuì anche Carlo Luigi Meneghini; non deve essere sottovalutata però la pubblicazione di Contact Dermatitis Newsletter e poi, nel 1975, della rivista mensile Contact Dermatitis. A questo proposito ricordiamo pure i volumi che molti considerano testi fondamentali nella storia della Dermatologia allergologica, professionale e ambientale, pubblicati in epoca pre-GIRDCA, come il già citato *Dermatiti eczematose professionali* di Meneghini (1961)<sup>8</sup> ed i test epicutanei di Sertoli e Fabbri (1974)<sup>9</sup>. Segnaliamo anche la relazione, al 47° Congresso SIDEV (Siena, 1965), di Scolari su Allergia ed aggressione diretta nell'eczema professionale ed il simposio su La prevenzione delle dermatosi professionali, organizzato a Roma nel 1970 dall'ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro) con notevole e qualificata partecipazione internazionale, ambedue pietre miliari, per quei tempi, nell'evoluzione della disciplina.

Tra i volumi più recenti citiamo *Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale* di Sertoli (1991)<sup>10</sup>, *Dermatologia professionale e ambientale* di Angelini e Vena (1997-1999)<sup>11</sup>, *Compendio delle malattie cutanee dei lavoratori* di Sertoli (II ed, 2007)<sup>12</sup>.

### **Dal GIRDCA alla SIDAPA**

Nel 1983 fu fondato a Roma, dopo i leggendari e fondamentali incontri informali di Tokio nel 1982 in occasione del Congresso Internazionale di Dermatologia (che ci piace considerare anno dell'effettiva, sia pure informale,

fondazione), il Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali (GIRDCA) da Carlo Luigi Meneghini, Gianni Angelini, Achille Sertoli e Rossano Valsecchi in una riunione semi-clandestina tenutasi nella complice penombra dell'aula-riunioni dell'Ospedale San Gallicano in Trastevere. Fu il primo, e per molti anni l'unico, di quelli che furono poi chiamati Gruppi di ricerca della SIDEV (Società Italiana di Dermatologia e Venereologia).

Negli anni successivi il GIRDCA si articolò, attraverso uno statuto, in 26 Unità di ricerca, ciascuna con un Responsabile e facenti capo a cliniche universitarie e a primariati ospedalieri che, superate notevoli diffidenze e cautele giustificate dai tempi, via via aderirono. Il GIRDCA, attraverso il Coordinatore e il Consiglio direttivo, ha organizzato due riunioni annuali, in città sempre diverse, una riservata ai componenti delle Unità di ricerca e l'altra estesa a tutti coloro che in Italia si occupavano di dermatologia allergologica, professionale ed ambientale. La prima aveva lo scopo di promuovere ricerche multicentriche, ne discuteva i risultati, aggiornava la Serie standard nazionale; nella seconda, abbinata negli ultimi tempi al Congresso Nazionale SIDEV, tutti i dermatologi interessati presentavano i risultati delle loro ricerche con comunicazioni che venivano poi discusse. Le Unità di ricerca del GIRDCA, inoltre, hanno organizzato incontri, corsi di aggiornamento e workshop a valenza regionale, a conferma della vitalità e della passione dei loro componenti.

Tutta questa attività portò, nel 1986, alla pubblicazione di un periodico semestrale, il *Bollettino di Dermatologia allergologica e professionale*, diretto da Meneghini, Angelini e Sertoli, che continuò ad essere edito fino agli ultimi anni del '90.

Nel 1999, come logica evoluzione del GIRDCA, è stata fondata, la Società Italiana di Dermatologia allergologica professionale e ambientale (SIDAPA) in seguito all'iniziativa ed all'impegno di Paolo Lisi, al quale si deve il primo Congresso di Perugia ed anche, auspice la nuova Società, la pubblicazione dal 2000 del periodico quadrimestrale *Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale*, recensito in *Faxon Finder*, *Faxon XPRESS*, *EMBASE/Excerpta Medica*. Alla SIDAPA hanno aderito, con la nuova denominazione di Centri di riferimento, tutte le Unità di ricerca del GIRDCA, tranne

quelle di Savona, Torino e Trieste; Faenza ora ingloba Ravenna e Lugo e sono state incluse Messina e Potenza. Gli attuali 24 Centri di riferimento SIDAPA sono riportati nella tabella I.

La fondazione della SIDAPA ha esteso l'interesse dei dermatologi dalle DC, che comunque restano un settore privilegiato e necessariamente istituzionale di ricerca, alle malattie dermatologiche professionali, a quelle non professionali ed ambientali, non eczematose e non da contatto, ma a patogenesi prevalente-

nizza un Congresso nazionale annuale (tabella II), gestisce spazi specifici nei Congressi SIDEmaST (Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse), elabora serie integrative di apteni per categorie professionali, per fattori di rischio extra-professionale e per localizzazione della dermatite, continua la pubblicazione già iniziata dal GIRDCA delle Schede tecno-merceologiche per la prevenzione. La SIDAPA, come il GIRDCA, organizza ricerche multicentriche (oltre trenta, riportate nella tabella III), incontri, corsi di aggiorna-

Tabella I - Centri di riferimento SIDAPA.

1. Bari: Clinica dermatologica I dell'Università
2. Benevento: Divisione di Dermatologia, Presidio ospedaliero multizonale "G. Rummo"
3. Bergamo: Clinica dermatologica dell'Università
4. Bologna: Clinica dermatologica dell'Università
5. Brescia: Divisione di Dermatologia, Spedali civili
6. Cesena: Divisione di Dermatologia, Ospedale "M. Bufalini"
7. Faenza: Unità operativa di Dermatologia, Ospedale per gli Infermi
8. Ferrara: Clinica dermatologica dell'Università
9. Firenze: Clinica dermatologica dell'Università
10. Genova: Clinica dermatologica dell'Università
11. Mantova: Divisione di Dermatologia, Ospedale "C. Poma"
12. Messina: Azienda ospedaliera universitaria, Policlinico "G. Martino"
13. Milano: Clinica dermatologica II dell'Università
14. Milano: Clinica dermatologica dell'Università, Ospedale San Paolo
15. Modena: Clinica dermatologica dell'Università
16. Napoli: Clinica dermatologica dell'Università "Federico II"
17. Parma: Clinica dermatologica dell'Università
18. Pavia: Clinica dermatologica dell'Università
19. Perugia: Clinica dermatologica dell'Università
20. Potenza: Azienda ospedaliera, Ospedale San Carlo
21. Roma: Istituto dermosifilopatico Santa Maria e San Gallicano
22. Sassari: Clinica dermatologica dell'Università
23. Siena: Clinica dermatologica dell'Università
24. Verona: Clinica dermatologica dell'Università, Ospedale civile Maggiore

mente allergologica come la dermatite atopica, le reazioni a farmaci e ad alimenti, l'orticaria.

La SIDAPA è articolata in un Consiglio direttivo e una Presidenza, un Segretario e un Tesoriere, un Collegio dei Revisori di conti e dei Proviriviri, Soci ordinari, onorari e sostenitori, 13 Delegati regionali, gruppi di ricerca. Gestisce, dal 2004, un sito Internet ([www.sidapa.com](http://www.sidapa.com)); ha un rappresentante nell'European Society of Contact Dermatitis (ESCD) e nel Comitato scientifico del mensile dell'ESCD, promuove premi di ricerca, orga-

Tabella II - Congressi nazionali annuali SIDAPA e loro argomenti principali.

1. Perugia (2000)  
Immunodermatologia (dermatite atopica, orticaria, allergia da farmaci e cosmetici); attualità in dermatologia professionale; acari ambientali e cute.
2. Milano (2001)  
Orticaria; dermatite da contatto professionale; il dermatologo ed il medico del lavoro a confronto; la patologia dermatologica da metalli.
3. Bari (2003)  
Corso di dermatologia allergologica: Allergia da contatto al nichel - aspetti clinici e laboratoristici; prevenzione e terapia della dermatite da contatto.
4. Vietri sul Mare (Napoli) (2004)  
La prevenzione delle dermatiti da contatto e delle reazioni avverse a farmaci; ambiente e cute; i mastociti e i basofili umani: nuovi aspetti fisiopatologici; le patologie da contatto dell'estremo cefalico.
5. Tivoli (Roma) (2005)  
Dermatiti da contatto professionali (corso di aggiornamento); DAC da metalli: nuove acquisizioni; meccanismo d'azione dei farmaci biologici; emergenze in dermatologia allergologica; dermatite atopica e allergia alimentare; tessili e salute; nuovi materiali tessili; DAC e età.
6. Bergamo (2006)  
Anafilassi in dermatologia; reazioni avverse in corso di terapia dermatologica; l'eczema nella marcia atopica; ruolo della penetrazione degli allergeni per via cutanea nell'eczema atopico; test di tolleranza ad alimenti: quid agendum; il patch test nella patologia cutanea da farmaci; dermatologia professionale; dermatosi da agenti fisici; immunomodulatori in dermatologia allergologica; reazioni indesiderate ai moderni trattamenti laser e ad altre terapie fisiche; reazioni avverse ai filler; dermocosmetologia: dermatologi, chimici e formulatori a confronto.
7. Modena (2007)  
Dermatite atopica; immunità innata in dermatologia; patch test e dintorni; linfociti T: protezione, memoria e patologia; ruolo dell'angiogenesi nei processi infiammatori cutanei; diagnostica molecolare delle reazioni IgE-mediate; dermatologia professionale; cute e ambiente; diagnostica molecolare delle eruzioni T indotte da farmaci; reazioni avverse da farmaci e presidi; la rilevanza; ricerche SIDAPA e risultati; what's new; radiazioni solari e orticaria solare; dermatite atopica; dermatite polimorfa solare, lupus eritematoso; differenziazione dei farmaci anti-TNF- $\alpha$ ; dermatologia professionale; terapia.

mento, workshop e master; ha pubblicato linee guida come quella Sulla diagnostica della dermatite da contatto<sup>13</sup> e, in collaborazione con la SIMLII (Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene industriale), Su dermatiti da contat-

Tabella III - Alcune delle ricerche multicentriche GIRDCA-SIDAPA.

1. Linee-guida sulla diagnostica delle dermatiti da contatto
2. Controlli (serie standard, singoli apteni, mix con particolare riferimento ai coloranti tessili e ai corticosteroidi, metodiche rapide)
3. Efficacia dei dispositivi di protezione individuale (guanti) in parrucchieri e casalinghe
4. Epidemiologia clinica su: DAC e DCI professionali (16.756 casi) e non (46.006 casi), DC (1984-1998, 62.762 casi); bambini, anziani, sanitari, parrucchieri, metalmeccanici, DC da guanti, cosmetici, conservanti, coloranti permanenti per capelli, alcol oleico ed Amerchol L100<sup>R</sup>, profumi, farmaci (FANS e corticosteroidi), monete metalliche (Euro); fotodermatiti, fotopatch test; cheiliti, blefariti; fenomeno dell'induzione della sensibilità da patch test
5. Terapia delle allergie alimentari con disodiocromoglicato e dieta.

to professionali<sup>14</sup>. E' stata ammessa alla Federazione Italiana delle Società Medico-Scientifiche (FISM), inserita tra i referee per ECM in Dermatologia ed inclusa nella Commissione

Revisione DRG e Nomenclatore Ambulatoriale del Ministero della Salute.

La tabella IV riporta un confronto tra le strutture e le attività di GIRDCA e SIDAPA.

### Attività di ricerca dei Centri di riferimento SIDAPA

Sedici dei 24 Centri di riferimento SIDAPA hanno fornito sintetiche informazioni sulle loro principali attività di ricerca. Così facendo si spera di fornire un quadro sommario, sia pure incompleto per le ragioni che diremo, dell'attività dermatologico-allergologica italiana negli ultimi 25 anni.

#### Italia del Nord

1) *Bergamo* (Responsabile: Rossano Valsecchi) ha dedicato le sue ricerche essenzialmente alla patogenesi, terapia e clinica dell'orticaria, anche da contatto<sup>15,16</sup>; alle DAC professionali nei settori dei sanitari, dei parrucchieri, dei veterinari e dei metalmeccanici<sup>17</sup>; agli HLA collegati alla sensibilizzazione da contatto<sup>18</sup>.

2) *Bologna* (Responsabile: Antonella Tosti), le cui principali attività sono articolate in 4 settori: cosmetici, con particolare attenzione per i

Tabella IV - Confronto tra GIRDCA (dal 1982 al 1998) e SIDAPA (dal 1999).

GIRDCA	SIDAPA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unità di ricerca (26) con un Responsabile</li> <li>- Soci ordinari</li> <li>- Coordinatore (*)</li> <li>- Consiglio direttivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Centri di riferimento (24) con un Responsabile</li> <li>- Soci ordinari, onorari e sostenitori</li> <li>- Presidente (°)</li> <li>- Consiglio direttivo</li> <li>- Segretario</li> <li>- Tesoriere</li> <li>- Delegati regionali</li> <li>- Gruppi di ricerca</li> <li>- Collegio dei Revisori dei conti</li> <li>- Collegio dei Probiviri</li> <li>- Appartenenza alla FISM</li> <li>- Referee per ECM</li> <li>- Commissione del Ministero della salute (DRG e nomenclatura)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ricerche multicentriche</li> <li>- Rappresentanti presso: European Society of Contact Dermatitis (ESCD) (+) Comitato scientifico di "Contact Dermatitis", mensile di ESCD (++)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bollettino di Dermatologia allergologica professionale (semestrale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale (quadrimestrale)</li> <li>- Sito internet: <a href="http://www.sidapa.com">www.sidapa.com</a></li> </ul>

(\*) Sertoli A, Lisi P

(°) Angelini G, Lisi P, Ayala F

(+) Angelini G, Ayala F, Berardesca E, Pigatto P

(++) Angelini G, Seidenari S

conservanti Kathon CG<sup>®</sup>, Euxyl K400<sup>®</sup>, iodopropilbutilcarbammato<sup>19,20</sup>; resine, specialmente epossidiche ed acriliche<sup>21</sup>; DC con alimenti, in particolare la perionissi cronica come “protein contact dermatitis”<sup>22</sup>; tatuaggi temporanei con coloranti vegetali (particolarmente il Mehindi)<sup>23</sup>.

3) *Faenza*, in collaborazione con *Ravenna e Lugo* (Responsabile: Giuseppe Gaddoni), ha affrontato l'argomento della patologia allergica da lattice di gomma<sup>24</sup> e delle DC nel settore dell'industria della ceramica<sup>25,26</sup>.

4) *Ferrara* (Responsabile: Monica Corazza), le cui principali linee di ricerca sono state la sensibilizzazione da contatto nella patologia vulvare<sup>27</sup> e nella “mouth burning syndrome”<sup>28</sup>, la diagnostica della patologia oftalmica da coliri<sup>29</sup>, la DAC da cosmetici.

5) *Genova* (Responsabile: Marcella Guarre-ra) si è occupata di foto-dermatologia, foto-diagnostica<sup>30-32</sup> e di orticarie anche autoimmuni<sup>33</sup>.

6) *Mantova* (Responsabile: Pietro Danese) ha portato la sua attenzione alle fitodermatiti<sup>34,35</sup> ed agli aspetti clinici e dermatopatologici della DAC linfomatoide da nichel<sup>36</sup>.

7) *Milano 1* (Responsabile: Paolo Pigatto) ha focalizzato l'interesse su reazioni allergiche da prodotti odontostomatologici<sup>37</sup>, farmaci e in particolare farmaci come foto-aptenti e relativa diagnostica<sup>38,39</sup>, dermatite atopica estrinseca<sup>40</sup>, orticaria cronica idiopatica<sup>41</sup>.

8) *Milano 2* (Responsabile: Andrea Lodi), i cui principali argomenti di ricerca sono stati l'eczema disidrosico<sup>42</sup>, l'epidemiologia delle DC<sup>43</sup>, l'allergia a farmaci topici e l'orticaria cronica.

9) *Pavia* (Responsabile: Marisa Mosca) si è occupata di atopìa cutanea e mucosa<sup>44</sup>, della sindrome orale allergica<sup>45</sup> e dell'orticaria.

10) *Verona* (Responsabile: Donatella Schena) si è interessata dei rapporti tra funzionalità digestiva, dermatite atopica ed orticaria cronica<sup>46</sup>; della DAC a localizzazione e clinica non comuni in alcuni settiri a rischio professionale<sup>47,48</sup>; di reazione da farmaci<sup>49</sup>.

### **Italia Centrale**

11) *Firenze* (Responsabile: Paolo Fabbri ad interim) ha effettuato ricerche su DAC professionale da cemento e sua prevenzione<sup>50</sup>, diagnostica delle reazioni indesiderate da farmaci mediante test cutanei<sup>51</sup>, dermatite da fibre di vetro<sup>52</sup>, DAC da tessuti e da scarpe e sua prevenzione<sup>53,54</sup>, uso delle serie addizionali di aptenti nella diagnostica<sup>55</sup>.

12) *Perugia* (Responsabili: Stefano Caraffini e Paolo Lisi) ha dedicato la sua attività alla sensibilizzazione ritardata da contatto nei soggetti con dermatite atopica<sup>56</sup>, alla sensibilizzazione ai pesticidi<sup>57</sup>, al lattice<sup>58</sup> e al timerosal<sup>59</sup>, ma soprattutto alla clinica e diagnostica mediante test cutanei delle reazioni avverse a farmaci (particolarmente beta-lattamici<sup>60</sup> e corticosteroidi<sup>61</sup>).

13) *Roma* (Responsabile: Antonio Cristaudo) ha avuto tra i suoi argomenti principali le DC da piante<sup>62</sup> e quelle dovute ai metalli (soprattutto platino e nichel e le sue interazioni a livello dei gruppi funzionali aminoacidici con altri metalli<sup>63,64</sup>), e al conservante timerosal<sup>65</sup>; le caratteristiche allergizzanti di para-fenilendiamina base e dicloridrato<sup>66</sup> e gli alimenti come causa di orticaria da contatto<sup>67</sup>.

### **Italia Meridionale ed Insulare**

14) *Bari* (Responsabile: Caterina Foti) ha documentato che le reazioni positive ad alcuni aptenti sono dovute ad impurità in questi presenti (come quella a cocamidopropilbetaina dovuta all'impurità da dimetilaminopropilamina<sup>68</sup>); la rara sensibilità da contatto professionale degli infermieri alle cefalosporine è legata non all'anello beta-lattamico bensì al gruppo tetra-azolico; la fase ovulatoria del ciclo può causare false reazioni negative<sup>69</sup>; il contatto con le monete da 1 Euro aggrava una DAC da nichel<sup>70</sup>; l'estere glicerizzato della colofonia dei rossetti è un potente sensibilizzante<sup>71</sup>; quella da *Anisakis simplex* è una patologia da alimenti (pesce) emergente<sup>72</sup>.

15) *Napoli* (Responsabile: Nicola Balato) ha condotto i suoi studi sulle modalità d'esecuzione del patch test e sull'influenza di cinnarizina e ciclosporina topica sulle reazioni positive al patch test<sup>73</sup>, sulla DAC da farmaci (in particolare su quella lichenoide da aminoglicosidi<sup>74</sup>), nei bambini<sup>75</sup>, da materiale protesico<sup>76</sup>, sulle fotodermatiti<sup>77</sup>.

16) *Messina* (Responsabile: Serafinella P. Cannavò) si è occupata di reazioni allergiche a: lattice<sup>78</sup>; tatuaggi; omologie delle sequenze aminoacidiche negli antigeni<sup>79,80</sup>; anisakiasi e anisakidiosi<sup>81</sup>.

### **Note conclusive**

Come risulta dagli argomenti trattati nei Congressi SIDAPA, dall'oggetto delle inchieste multicentriche nonché dai sommari sull'at-

tività svolta dai Centri di riferimento, molti degli argomenti della Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale sono stati affrontati e trattati. Come sempre accade esistono alcune lacune quali le malattie cutanee professionali da agenti biologici e fisici, i metodi non invasivi per la valutazione delle reazioni e del danno, la sensibilità cutanea agli stimoli irritanti, le ricerche sulla patogenesi della DAC ed i metodi *in vitro* per la sua diagnosi, i tumori professionali. Queste lacune, che dovranno essere in parte eliminate e che quindi rappresentano uno stimolo per future attività, sono a volte solo apparenti, in quanto dovute a: la casistica meritevole di studio e di eventuale segnalazione non giunge, per vari motivi, ai Centri di riferimento; la selezione degli argomenti fatta dai Responsabili dei Centri e delle pubblicazioni inviate eseguita dall'estensore dell'articolo, l'una spesso di poche righe e l'altra di parecchie voci tipo *Curriculum*; i Responsabili dei Centri non hanno ritenuto opportuno riportare le ampie e aggiornate rubriche curate dai componenti del Centro o da loro stessi; alcuni argomenti sono stati oggetto dell'attività di Centri che non hanno aderito a questo lavoro; infine gli autori di pubblicazioni e volumi, che sono anche apparsi nella letteratura non italiana e che per altro molti conoscono e ricordano, non fanno parte ufficialmente dei Centri di Riferimento della SIDAPA e quindi non hanno potuto, nell'ambito di una richiesta limitata all'attività dei Centri stessi, fare conoscere ai Soci SIDAPA il loro contributo.

Da questo lavoro "storico" tutti coloro che hanno vissuto fin dagli inizi l'avventura della Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale trarranno, con legittimi orgoglio e soddisfazione, la conferma che anche in Italia è possibile, a dispetto della difesa di interessi corporativi e del critico, spesso intelligente ma non produttivo, scetticismo nazionale, portare a termine una iniziativa quando questa sia giustificata da necessità e interessi scientifici e sia sostenuta dalla generosa attività anche di pochi. Coloro che primi in Italia si sono interessati di questa disciplina non possono, in conclusione, non definire come enorme il lavoro, fino a pochi anni fa inimmaginabile, svolto in questi 25 anni, e considerare notevole lo sviluppo che la SIDAPA sta assicurando all'eredità del GIRDCA.

## Bibliografia

1. Angelini G, Vena GA. Dermatologia professionale e ambientale. Brescia: ISED, 1997; vol I (16): 341.
2. Meneghini CL. Allergia da contatto: cenni storici e prospettive future. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000; 54: 2.
3. Jadassohn J. Zur Kenntnis der medicamentösen Dermatosen: Verhandlungen der deutschen dermatologischen Gesellschaft. V Congress, Wien (1895). Wien: Braumüller, 1895; 103.
4. Jadassohn J. Zur Kenntnis der Arzneiexantheme. *Arch Dermatol Forsch* 1896; 34: 103.
5. Bloch B. Experimentelle Studien über das Wesen der Jodoformidiod Synkrasie. *Exp Pathol Ther* 1911; 9: 509.
6. Bonnevie P. Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten: klinische Studien über die Ursachen der Ekzeme unter besonderer Berücksichtigung des diagnostischen Wertes der Ekzempfen. Leipzig: Busch, Copenhagen and Barth, 1939.
7. Tzanck A, Sidi E. Dermite allergiques: statistiques des dermatoses allergiques étudiées au laboratoire des tests de l'hôpital Saint-Louis durant les années 1940, 1950 et 1951. *Sem Hôp Paris* 1952; 81: 3267.
8. Meneghini CL. Le dermatiti eczematose professionali. Milano: Cordani, 1961.
9. Sertoli A, Fabbri P. I test epicutanei. Firenze: Teorema Edizioni, 1974.
10. Sertoli A. Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale. Roma: Il Pensiero scientifico, 1991.
11. Angelini G, Vena GA. Dermatologia professionale e ambientale. Brescia: ISED, 1997 (vol I), 1999 (vol II e III).
12. Sertoli A. Compendio delle malattie dei lavoratori. II ed. Firenze: Nuova MCS edizioni, 2007.
13. Angelini G, Gandolfo M, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica delle dermatiti da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
14. Sartorelli P, Angelici G, Ayala F, et al. Linee guida su dermatiti da contatto professionali. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59 (suppl 1): 1.
15. Valsecchi R, Reseghetti A, Pansera B, et al. Autoimmune acquired C<sub>1</sub> inhibitor deficiency. *Dermatology* 1997; 195: 169.
16. Valsecchi R, Pigatto P. Helicobacter pylori and chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; 78: 440.
17. Baruffini A, Belleri L, Cirila A, et al. Occupational allergic dermatitis in Italian highly industrialized region. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12: 2.
18. Valsecchi R, Bontempelli M, Vicari O, et al. HLA antigens and contact sensitivity. *Arch Dermatol* 1982; 7: 533.
19. Tosti A. Prevalence and sources of Kathon CG sensitization in Italy. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 173.
20. Pazzaglia M, Tosti A. Allergic contact dermatitis from 3-iodo-2-propynil-butylcarbamate in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 290.
21. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F. Occupational contact dermatitis from exposure to epoxy resins and acrylates. *Clin Dermatol* 1992; 10: 133.
22. Tosti A, Guerra L. Protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 149.
23. Tosti A, Pazzaglia M, Bertazzoni M. Contact allergy from temporary tattoos. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1061.
24. Gaddoni G, Martelli A, Baldassare L, et al. Orticaria da contatto con lattice di gomma. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1993; 8: 213.
25. Gaddoni G, Francesconi E, Motolose A, et al. La dermatite da contatto nei lavori dell'industria ceramica. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1992; 1: 131.
26. Gaddoni G, Baldassare L, Francesconi E, et al. Contact dermatitis among decorators and enamellers in hand-made ceramic decorations. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 127.
27. Virgili A, Corazza M, Bacilieri S, et al. Contact sensitivity in vulval lichen simplex chronicus. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 296.
28. Virgili A, Corazza M, Trombelli L, et al. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Acta Derm*

- Venereol (Stockh) 1996; 76: 488.
29. Corazza M, Levratti A, Zampino MR, et al. Conventional patch tests are poor detectors of contact allergy from ophthalmic products. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 298.
  30. Guarrera M. Photopatch testing: a three year experience. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 589.
  31. Guarrera M, Anonide A. Fotosensibilità da nifedipina. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1989; 4: 67.
  32. Rivara G, Barile M, Guarrera M. Photosensitivity in a patient with contact allergic dermatitis from clioquinol. *Photodermatol Photomed* 1992; 8: 225.
  33. Gallo R, Rebora A. Patogenesi dell'orticaria/angioedema. In: Lotti TM (ed). *L'orticaria: nuovi concetti e nuove terapie*. Torino: UTET, 2001; 12.
  34. Danese P, Carnevali C, Bertazzoni MG. Allergic contact dermatitis due to Centella Asiatica extract. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 201.
  35. Danese P, Bertazzoni MG. Fitodermatite da contatto con Ranunculaceae. *Incontri Dermatologici* 2000; 1: 19.
  36. Danese P, Bertazzoni MG. Lymphomatoid contact dermatitis due to nickel. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 268.
  37. Pigatto PD, Guzzi G. The link between patch testing and dental material. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 301.
  38. Mozzanica N, Pigatto PD. Contact and photocontact allergy to ketoprofen: clinical and experimental study. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 336.
  39. Pigatto P, Bruynzeel DP, Ferguson J, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 679.
  40. Pigatto PD, Polenghi MM, Altomare AF. Occupational dermatitis in bakers: clue for atopic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 265.
  41. Pigatto PD, Valsecchi R. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306.
  42. Lodi A, Crosti C. Pompholyx: a still unresolved kind of eczema. *Dermatology* 1993; 186: 241.
  43. Lodi A, Mancini LL, Ambonati M, et al. Epidemiology of occupational contact dermatitis in a North Italian population. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 128.
  44. Mosca M, Albani Rocchetti G, Vignini M, et al. La vaccino-terapia sublinguale nella dermatite atopica. *Giorn Ital Derm e Venereol* 1993; 128: 79.
  45. De Amici M, Mosca M, Vignini M, et al. Recombinant birch allergens (Betv1 and Betv2) and the oral allergic syndrome in patients allergic to birch pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 1.
  46. Barba A, Schena D, Andreass MC, et al. Intestinal permeability in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1989; 120: 71.
  47. Schena D, Nigro MA. Allergic contact dermatitis from nickel with unusual localization. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 116.
  48. Schena D, Rosina P, Chierogato C, et al. Lymphomatoid-like contact dermatitis from cobalt naphtenate. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 197.
  49. Rosina P, Chierogato C, Schena D. Fixed drug eruption from clarithromycin. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 105.
  50. Sertoli A, Venturi A, Fabbri P. Sull'inattivazione del potere eozematogeno del cemento con sali di bario (Nota preliminare). *Rass Derm Sif* 1968; 21: 390.
  51. Sertoli A, Lombardi P, Alfonsi PL, et al. Approccio diagnostico al problema delle reazioni da farmaci. *Min Anestesiol* 1982; 48: 547.
  52. Sertoli A, Francalanci S, Giorgini S. Fiberglass dermatitis. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al (eds). *Hand book of occupational dermatology*. Berlin: Springer, 2000; (14): 122.
  53. Acciai M C, Brusi C, Francalanci S, et al. Prodotti alternativi e prevenzione della dermatite allergica da contatto. I. Prevenzione della dermatite allergica da contatto da calzature in pelle cuoio. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1994; 48: 113.
  54. Brusi C, Acciai MC, Francalanci S, et al. Prodotti alternativi e prevenzione delle dermatite allergica da contatto. Nota 3. Ricerche sull'impiego di coloranti naturali nell'industria tessile. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1994; 9: 61.
  55. Francalanci S, Sertoli A, Ricci L, et al. Patch test by integrative series of haptens. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1998; 13: 63.
  56. Lisi P, Simonetti S. Contact sensitivity in children and adults with atopic dermatitis: a chronological study. *Dermatologica* 1985; 171: 1.
  57. Lisi P, Caraffini S, Assalve D. Irritation and sensitization potential of pesticides. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 212.
  58. Lisi P, Stingeni L. Il problema del lattice di gomma. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 2000; 54: 3.
  59. Lisi P, Perno P, Ottavini M, et al. Minimum eliciting patch test concentration of thimerosal. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 22.
  60. Lisi P, Lapomarda V, Stingeni L, et al. Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 151.
  61. Lisi P, Stingeni L. Protocollo diagnostico per la dermatite da corticosteroidi. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1997; 51: 8.
  62. Santucci B, Picardo M. Occupational contact dermatitis to plants. *Clin Dermatol* 1992; 10: 157.
  63. Santucci B, Cannistraci C, Cristaudo A, et al. The influence exerted by cutaneous ligands in subjects reacting to nickel sulfate alone and in those reacting to more transition metals. *Exp Dermatol* 1998; 7: 162.
  64. Santucci B, Cristaudo A, Mehraban M, et al. ZnSO4 treatment of NiSO4-positive patients. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 281.
  65. Santucci B, Cannistraci C, Camera E, et al. Thimerosal positivities. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 366.
  66. Picardo M, Cannistraci C, Cristaudo A, et al. Study on cross-reactivity to the para group. *Dermatologica* 1990; 181: 104.
  67. Cristaudo A, Simonato B, Pasini G, et al. Contact urticaria and protein contact dermatitis from corn in a patient with serum IgE specific for a salt-soluble corn protein of low molecular weight. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 84.
  68. 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.
  69. Bonamonte D, Foti C, Antelmi AR, et al. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 309.
  70. Foti C, Seidenari S, Antelmi A, et al. Provocative use test of 1 euro coin in nickel-sensitized subjects. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 167.
  71. Foti C, Bonamonte D, Conserva A, et al. Allergic contact dermatitis to glyceryl-hydrogenated rosin in a topical plaster. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 120.
  72. Foti C, Nettis E, Cassano N, et al. Acute allergic reactions to Anisakis simplex after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2002; 82: 121.
  73. Lembo G, Balato N, Patruno C, et al. Influence of topical cyclosporin A on patch test reaction. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 155.
  74. Lembo G, Balato N, Patruno C, et al. Lichenoid contact dermatitis due to aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 122.
  75. Balato N, Lembo G, Patruno C, et al. Patch testing in children. *Boll Dermatol Ped* 1987; 6: 216.
  76. Balato N, Costa L, Lembo G, et al. Allergic contact dermatitis from orthopaedic devices. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 314.
  77. Monfrecola G, Lembo G, Balato N, et al. Fototest e fotopatch test. *Dermotime* 1991; 7: 11.
  78. Fenga C, Russo O, Cacciola A, et al. Retrospective study on the prevalence of latex allergic pathology in health personnel. *G Ital Med Lav Ergon* 2001; 23: 448.
  79. Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Identification of potentially cross-reactive peanut-lupine proteins by computer-assisted search for amino acid sequence homology. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 273.
  80. Guarneri F, Giancotta MI, Guarneri C. Aeroallergeni e trofoallergeni: omologie e possibile ruolo patogenetico. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2006; 60: 47.
  81. Guarneri F. Patologia da Anisakis simplex: controversie e prospettive. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 13.

## Cosmetic allergens

An Goossens

**Summary.** This article gives a review on cosmetic allergens, the most important culprits being fragrances and preservative agents. Since routine patch testing with the fragrance mix in the standard series detects only part of all fragrance-sensitive individuals, testing with additional markers such as fragrance-mix II is being recommended. With preservatives, important shifts in allergenicity have occurred over the years, and their spectrum varies considerably from country to country. Although the methyl(chloro)isothiazoline mixture has been recommended to be used in rinse-off products only, it may still be found in leave-on products on the market and allergenic reactions from it seem to be rising. Methyl dibromo glutaronitrile has been banned from use in cosmetics since March 2007 by the European Union. With regard to hair dyes, other potential allergens than *p*-phenylenediamine and *p*-toluenediamine (may also induce immediate-type reactions) have been identified. (Meth)acrylates are causing reactions to artificial nails preparations, both in clients but particularly in manicurists. Last but not least, natural ingredients, among which plant extracts and herbal remedies, have become very popular in recent years; they should be avoided by fragrance-sensitive subjects. Other potential (and often overlooked) cosmetic sensitizers are emulsifiers and/or vehicle components. Examples are: alkyl glucosides, e.g. decyl glucosides (also a component of the sunscreen agent methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol); copolymers such as PVP/eicosene and PVP/hexadecane copolymers; ethylhexyl-glycerin (syn.: octoxyglycerin); butylene glycol and pentylene glycol, widely used because of their solvent, humectant and antibacterial effects.

**Key words:** cosmetics, allergens, fragrances, preservatives, cosmetic ingredients.

**Riassunto.** *Allergeni nei cosmetici.* In questo articolo è presentata una revisione sugli allergeni presenti nei cosmetici. In questi, i composti che più frequentemente inducono sensibilizzazione sono profumi e conservanti. In considerazione del fatto che il patch test eseguito con la miscela di profumi presente nella serie standard (profumi mix I) individua solo parte dei soggetti sensibilizzati ai profumi, è auspicabile la testificazione mediante patch test di marker addizionali come profumi mix II. Per quanto riguarda i conservanti, importanti progressi sulla loro allergenicità sono stati raggiunti nel corso degli ultimi anni; il loro impiego, tuttavia, varia notevolmente da paese a paese. Ad esempio, nonostante la raccomandazione di utilizzare il metil(chloro)isotiazolinone mix solo nei prodotti "rinse-off", questo è ancora riscontrabile nel mercato nei prodotti "leave-on"; in considerazione di ciò, le reazioni allergiche a questa sostanza sembrano in aumento. Nel marzo 2007 metildibromo glutarnitrile è stato bandito dalla comunità europea dalle formulazioni cosmetiche. Per quanto riguarda i coloranti per capelli, sono stati identificati altri potenziali allergeni, oltre a *p*-fenilendiamina e *p*-toluendiamina che fra l'altro possono indurre anche reazioni di tipo immediato. I metilacrilati stanno causando sensibilizzazioni per impiego di prodotti per la ricostruzione artificiale delle unghie, soprattutto nelle estetiste. Infine, alcuni ingredienti naturali come estratti di piante e fitofarmaci, sono diventati molto popolari negli ultimi anni; essi dovrebbero essere evitati nei soggetti sensibilizzati ai profumi. Altri sensibilizzanti dei cosmetici, spesso non presi in considerazione, sono emulsionanti e/o componenti dei veicoli. Tra questi ricordiamo: alchil glucosidi, come decil glucoside che è anche un componente del fotoprotettore metilene bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenolo; copolimeri, come PVP/eicosene e PVP/esadecane; etilesilglicerina (sinonimo: ottossiglicerina); butilen glicole e pentilen glicole, largamente utilizzati per i loro effetti solventi, umettanti e antibatterici. I fattori eziologici della dermatite allergica da contatto sono difficilmente enumerabili: quasi 4.000 molecole sono state riconosciute come potenziali allergeni da contatto. In conclusione, i più importanti induttori di sensibilizzazione nei cosmetici sono i profumi e i conservanti, anche se quasi tutti gli ingredienti possono essere causa di dermatite da contatto.

**Parole chiave:** cosmetici, allergeni, profumi, conservanti, ingredienti.

The etiologic factors of allergic contact dermatitis can hardly be enumerated and almost 4,000 molecules have been recognized as contact aller-

gens. In cosmetics, fragrances and preservative agents are the most important culprits, but reactions may occur to almost all ingredients present.

## Fragrance components

They are, in general, the most frequent culprits in cosmetic allergies<sup>1,2</sup> and an increasing trend in sensitivity to fragrance compounds, which reflects the effectiveness of the advertising of perfumed products, has been found<sup>3,4</sup>. Sensitization is most often induced by highly perfumed products, such as toilet waters, after-shave lotions, and deodorants<sup>5</sup>, but fragrance-containing skin-care products may also cause contact allergic reactions<sup>1</sup>. The main skin sites affected are the face, neck, axillae, and hands.

The literature confirms that the fragrance mix, which contains 8 perfume components [amyl cinnamal, cinnamal, cinnamyl alcohol, hydroxycitronellal, eugenol, isoeugenol, geraniol, and *Evernia prunastri* (oakmoss) extract, all diluted 1% in pet and emulsified with sorbitan sesquioleate] and which is tested routinely in the standard series, remains the best screening agent for contact allergy to perfumes because it can detect some 70% to 80% of all perfume allergies<sup>3,6</sup>. However, the literature also insists on the need to test with additional perfume allergens. Indeed, testing with additional markers such as, for example, the individual components hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrar<sup>®</sup>), farnesol, and citral, as well as with complex natural mixtures<sup>7-11</sup> increases the sensitivity of the testing. A new fragrance mix (II) is being introduced into the standard series<sup>12</sup>. Because of the increasing importance of fragrance allergy and to ensure that sensitized consumers are adequately informed, 26 fragrance components are (since March 2005) to be labeled as cosmetic ingredients on the packaging (Annex 3 of the Cosmetic Directive 2003/15/EC).

Multiple positive patch test reactions are frequently associated with a fragrance allergy and often indicate the presence of common or cross-reacting ingredients in natural products, the occurrence of cross-reactions between simple fragrance chemicals, or a concomitant sensitivity.

Fragrance components may be allergenic of themselves but may also contain sensitizing oxidation products<sup>13</sup>, as is the case with, for example, limonene, and even certain contaminants. For example, resin acids and their oxidation products are the main allergens in colophony and are in tree moss (a widely used perfume ingredient) as well as in oak moss, both in the qualities used by the industry, and in patch-test material.

## Preservatives

As cosmetic allergens preservatives follow in the second place; they are important allergens in cleansers, skin-care products and make-up<sup>1,2</sup>. However, within this class important shifts have occurred over the years<sup>2,14</sup>.

The methyl(chloro)isothiazolinone mixture was commonly used in the 1980s and was then a frequent cause of contact allergies. This frequency has declined considerably in recent years. Since then, formaldehyde and its releasers, but particularly methyldibromoglutaronitrile - as used in a mixture with phenoxy-ethanol, better known as Euxyl K400 - did gain in importance in this regard<sup>1,2,14</sup>, although the frequency of positive reactions observed is influenced by the patch-test concentration<sup>15</sup>. The methyl(chloro)isothiazolinone has been recommended to be used only in rinse-off products; however, it is still often found in leave on products on the market. As to methyldibromoglutaronitrile, the European Union does not longer permit its further use in cosmetic products (March 2007).

The spectrum of the allergenic preservatives also varies from country to country. For example, in contrast to continental Europe where reactions to the methyl(chloro)-isothiazolinone mixture and more recently methyldibromoglutaronitrile have been the most frequent<sup>2,14,16</sup>, in the United Kingdom formaldehyde and its releasers have always been much more important, particularly as concerns quaternium-15<sup>2</sup>, although its incidence seems to have slightly decreased<sup>17</sup>. Parabens are rare causes of cosmetic dermatitis. When a paraben allergy does occur, the sensitization source is most often a topical pharmaceutical product. This is often the case also for other ingredients, such as, for example, mefenesin, a rubefacient in topical pharmaceutical products, which cross-reacts with chlorphenesin, used as a preservative agent in cosmetics (data on file) and thus a potential sensitizing agent<sup>18</sup>. A further recently introduced preservative is iodopropynyl butylcarbamate (for which the test concentration also seems critical)<sup>19</sup>, first being reported as a cosmetic allergen by Pazzaglia and Tosti<sup>20</sup> in 1999. Its presence in cosmetics is being discussed, not because of its potentially allergenic properties, but because of its iodine content (Ian White, personal communication).

## Antioxidants

They are only a minor group of cosmetic allergens. Examples are propyl gallate, octyl gallate<sup>21</sup>, which may cross-react with other gallates and are also used as food additives, and t-butyl hydroquinone, a well-known allergen in the United Kingdom but not in continental Europe<sup>2</sup>. Some antioxidants are used more specifically in sunscreen products and also in moisturizing products to prevent ageing, but are rare causes of allergic contact dermatitis in such preparations, for example, tocoferol (vitamine E) acetate and retinol palmitate<sup>22</sup>, and ascorbic acid (vitamin C)<sup>23</sup>.

## Category-specific ingredients

The number of reactions to oxidative type hair dyes (*p*-phenylenediamine or PPD and related compounds) increases in some centers and does decrease in others<sup>24</sup>. Active sensitization to PPD and related compounds from temporary tattoos has become an epidemic<sup>25</sup>. Moreover, also immediate-type reactions or the contact urticaria syndrome<sup>26,27</sup> - even anaphylaxis -, may occur. Hair dyes are important causes of dermatitis both in clients, in whom they often cause severe reactions<sup>28</sup> and hairdressers. Other allergens in hair-dressing products<sup>24</sup> are bleaches (persulfates, also causes of immediate-type allergic reactions), permanent-wave solutions do cause less problems than some years ago: primarily glyceryl monothioglycolate that sometimes did cross-react to ammonium-thioglycolate used to be the main culprit; nowadays thiolactates are more often used. Also shampoo ingredients, e.g. cocamidopropyl betaine and preservative agents may cause allergy. Sodium pyrosulfite (or metabisulfite) was recently also found to be an allergen due to its presence in oxidative hair dyes (data on file).

Tosylamide/formaldehyde (syn.: toluenesulfonamide formaldehyde) resin is considered to be an important allergen and is the cause of "ectopic" dermatitis due to nail lacquer, which also may contain epoxy and (meth)acrylate compounds and often gives rise to confusing clinical pictures, even mimicking occupational dermatitis (figure 1). (Meth)acrylates are important causes of reactions to artificial nails preparations, more recently to gel formulations being the newest development in this regard, both in clients but particularly in manicurists<sup>29</sup>.

Because of media attention being given to the carcinogenic and accelerated skin-aging effects of sunlight, sunscreens are increasingly used, not only in sunscreen products but also in other cosmetics including moisturizers. Hence, they may be responsible for (photo) contact allergic reactions to them<sup>30</sup> (figure 2). Some sunscreen agents such as benzophenone-3, which may also cause



Figure 1 - Allergic contact dermatitis from nail cosmetics containing acrylates.



Figure 2 - Photo-allergic contact dermatitis from sunscreens.

contact urticaria<sup>31</sup> and even anaphylaxis<sup>32,33</sup>, and dibenzoylmethane derivatives have been recognized in the past as being important allergens<sup>1,2,34</sup> and are being avoided (isopropyl dibenzoylmethane has been withdrawn for this reason). On the other hand, methylbenzylidene camphor, cinnamates, and phenylbenzimidazole sulfonic acid are only occasional, sometimes even rare, causes of cosmetic reactions. The first cases to the newer sunscreens have recently appeared: photo-allergic contact dermatitis from octyl triazone<sup>35</sup> and octocrylene<sup>36</sup>.

In our experience, the contribution of sunscreens to cosmetic allergy is relatively small despite the increase in their use. The low rate of allergic reactions observed may well be because a contact allergy or a photo-allergy to sunscreen products is often not recognized, since a differential diagnosis with a primary sun intolerance is not always obvious. Furthermore, the patch-test concentrations generally used might be too low, in part because of the risk of irritancy.

### Excipients, emulsifiers, and humectants

They are common ingredients to topical pharmaceutical and cosmetic products, the former being likely to induce sensitivity. The classical examples are wool alcohols, fatty alcohols (e.g., cetyl alcohol), and propylene glycol<sup>1,2</sup>. Emulsifiers in particular have long been regarded as irritants, but their sensitization capacities should not be overlooked. It is imperative, of course, that patch testing be properly performed to avoid irritancy and that the relevance of the positive reactions be determined. A large number of other emulsifiers, emollients, excipients, and humectants have been reported as contact allergens in moisturizers<sup>1,37</sup>. Some of these substances are also, because of their low irritancy potential and "skin-mildness", often incorporated in skin-care products "recommended by dermatologists", "for use on intolerant" or "for sensitive skin" that have become very popular in recent years. A low irritant potential, however, does not preclude the occurrence of, albeit rarely, allergic contact dermatitis from such cosmetics. Examples are butylene glycol<sup>38</sup> and pentylene glycol<sup>39</sup>, i.e. aliphatic alcohols with similar uses (solvent, humectant and antibacterial) to propylene glycol that is considered to be more irritant and allergenic, ethylhexylglycerin (syn.:

octoxyglycerin), a skin conditioning agent<sup>40</sup>, and methoxy PEG-17 and PEG-22/dodecyl glycol copolymers (alkoxylated alcohols and synthetic polymers used as emulsion stabilizers and suspending and viscosity-increasing agents, and also as skin-conditioning agents)<sup>41,42</sup>. Moreover, also other copolymers have been reported as skin sensitizers<sup>43</sup>, but the exact sensitizing component remains unknown. Alkyl glucosides, i.e. condensation products of fatty alcohols with glucose such as coco- and lauryl glucosides<sup>44</sup> are often used as mild surfactants and cleansing agents, as well as emulsifiers, particularly cetearyl- and decylglucoside, the latter exceptionally being a hidden allergen in sunscreens.

### Natural ingredients

Plant extracts and herbal remedies have become very popular in recent years and may give rise to (sometimes severe) contact dermatitis problems<sup>46,47</sup>. Patients found allergic to fragrance should be advised to avoid cosmetics containing plant extracts (separately labeled on the packaging), since they may also be used as fragrance ingredients or may cross-react to them.

Protein-derived ingredients, in particular, are often used in skin-care products, especially in those to treat dry skin in atopic subjects (often children). Contact dermatitis, sometimes located mainly on the eyelids, may develop occasionally: oat or *Avena* extract<sup>48</sup>, hydrolyzed wheat protein<sup>49</sup>, and soybean extract<sup>50</sup>. However, not only contact dermatitis, but also immediate-type reactions<sup>51</sup> to protein-derived products, sometimes giving rise to severe symptoms<sup>52</sup>, have occurred. Although such reactions seem to be rare and may sometimes be irritant in nature, especially when patch testing atopic subjects<sup>53</sup>, their use has given rise to controversies since subjects may perhaps get sensitized through topical preparations and develop food allergies afterwards, or *vice-versa*, and this also in children.

### Bibliografia

1. de Groot A. Sensitizing substances in dry skin and moisturizers: chemistry and function. In: Loden M, Maibach HI (eds). Boca Raton: CRC Press, 2000; 404.
2. Goossens A, Beck MH, Haneke E, et al. Adverse cutaneous reactions to cosmetic allergens. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 112.
3. Johansen JD, Menné T. The fragrance mix and its consti-

- tients: a 14-year material Contact Dermatitis 1995; 32: 18.
4. Katsarou A, Kalogeromitros D, Armenaka M, et al. Trends in the results of patch testing to standard allergens over the period 1984-1995. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 245.
  5. Rastogi SC, Johansen JD, Frosch PJ, et al. Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 29.
  6. Frosch PJ, Pilz B, Andersen KE, et al. Patch testing with fragrances: results of a multi-center study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 333.
  7. Larsen W, Nakayama H, Fischer T, et al. A study of new fragrance mixtures. *Am J Contact Derm* 1998; 9: 202.
  8. Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, et al. Lyril is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1076.
  9. Bordalo O, Pereira F, Ferreira L, et al. Patch testing with commercial perfumes (abstract). *Contact Dermatitis* 2000; 42 (suppl 2): 15.
  10. Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. I. Reactivity to 14 frequently used chemicals. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 78.
  11. Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. II. Reactivity to essential oils. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 279.
  12. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC, et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 1.
  13. Karlberg AT, Goossens A. Contact allergy to oxidized d-limonene among dermatitis patients. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 201.
  14. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe: a 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 2002; 46: 207.
  15. Gruvberger B, Andersen KE, Brandão FM, et al. Patch testing with methyl-dibromo glutaronitrile, a multicentre study within the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2005; 1: 19.
  16. Perrenoud D, Birchner A, Hunziker T, et al. Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 276.
  17. Jacobs MC, White IR., Rycroft RJG, et al. Patch testing with preservatives at St. John's from 1982-1993. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 247.
  18. Wakelin SH, White IR. Dermatitis from chlorphenesin in a facial cosmetic. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 138.
  19. Schnuch A, Geier J, Brasch J, et al. The preservative iodopropynyl butylcarbamate: frequency of allergic reactions and diagnostic considerations: results from the IVDK. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 153.
  20. Pazzaglia M, Tosti A. Allergic contact dermatitis from 3-iodo-2-propynyl-butylcarbamate in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 290.
  21. Giordano-Labadie F, Schwarze HP, Bazex J. Allergic contact dermatitis from octylgallate in lipstick. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 51.
  22. Manzano D, Aguirre A, Gardeazabal J, et al. Allergic contact dermatitis from tocopheryl acetate (vitamin E) and retinol palmitate (vitamin A) in a moisturizing cream. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 324.
  23. Belhadjali H, Giordano-Labadie F, Bazex J. Contact dermatitis from Vitamin C in a cosmetic anti-aging cream. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 317.
  24. Uter W, Lessmann H, Geier J, et al. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients: an 8-year analysis of IVDK data. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 236.
  25. Lecoz CJ, Lefebvre C, Keller F, et al. Allergic contact dermatitis caused by skin painting (pseudotattooing) with black henna, a mixture of henna and para-phenylenediamine and its derivatives. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1515.
  26. Sahoo B, Handa S, Penchallaiah K, et al. Contact anaphylaxis due to hair dye. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 244.
  27. Wong GAE, King CM. Immediate-type hypersensitivity and allergic contact dermatitis due to para-phenylenediamine in hair dye. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 166.
  28. Sösted H, Agner T, Menné T, et al. 55 cases of allergic reactions to hair dye: a descriptive, consumer complaint-based study. *Contact dermatitis* 2002; 47: 299-303.
  29. Constandt L, Van Hecke E, Naeyaert J-M, et al. Screening for contact allergy to artificial nails. *Contact Dermatitis* (in press).
  30. Asai M, Kawada A, Aragane Y, Yudate T, et al. Contact dermatitis due to octyl methoxycinnamate and butyl methoxydibenzoylmethane with photoaggravation. *Environmental Dermatology (Japan)* 2001; 8: 28.
  31. Bourrain JL, Amblard P, Béani JC. Contact urticaria photoinduced by benzophenones. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 45.
  32. Emonet S, Pasche-Koo F, Perin-Minisini MJ, et al. Anaphylaxis to oxybenzone, a frequent constituent of sunscreens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 556.
  33. Yésudian PD, King CM. Severe contact urticaria and anaphylaxis from benzophenone (2-hydroxy 4-methoxy benzophenone). *Contact Dermatitis* 2002; 46: 55.
  34. Berne B, Ros AM. 7 years experience of photo-patch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 61.
  35. Sommer S, Wilkinson SM, English JSC, et al. Photoallergic contact dermatitis from the sunscreen octyl triazone. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 304.
  36. Carrotte-Lefèbvre I, Bonnevalle A, Segard M, et al. Contact allergy to octocrylene: first 2 cases. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 46.
  37. Goossens A. Sensitizing substances, in dry skin and moisturizers: Chemistry and function. In: Loden M, Maibach HI (eds). Boca Raton: CRC Press (in press).
  38. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, et al. Results of patch testing with 1,3-butylene glycol from 1994 to 1999. *Environmental Dermatology (Japan)* 2001; 8: 1.
  39. Gallo R, Viglizzo G, Vecchio F, et al. Allergic contact dermatitis from pentylene glycol in an emollient cream, with possible co-sensitization to resveratrol. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 176.
  40. Linsen G, Goossens A. Allergic contact dermatitis from ethylhexylglycerin. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 169.
  41. Le Coz CJ, Heid E. Allergic contact dermatitis from methoxy PEG-17/dodecyl glycol polymer (Elfacos® OW 100). *Contact Dermatitis* 2001; 44: 308.
  42. Goossens A, Armingaud P, Avenel-Audran M, et al. An epidemic of allergic contact dermatitis due to epilating products. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 67.
  43. Quartier S, Garmyn M, Becart S, et al. Allergic contact dermatitis to copolymers in cosmetics: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 257.
  44. Goossens A, Decraene T, Platteaux N, et al. Glucosides as unexpected allergens in cosmetics? *Contact Dermatitis* 2003; 48: 164.
  45. Blondeel A. Contact allergy to the mild surfactant decylglucoside. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 304.
  46. Kiken DA, Cohen DE. Contact dermatitis to botanical extracts. *Am J Contact Derm* 2002; 13: 148.
  47. Thomson KF, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 142: 84.
  48. Pazzaglia M, Jorizzo M, Parente G, et al. Allergic contact dermatitis due to avena extract. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 364.
  49. Sanchez-Pérez J, Sanz T, García- Díez A. Allergic contact dermatitis from hydrolyzed wheat protein in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 360.
  50. Shaffrali FCG, Gawkrödger DJ. Contact dermatitis from soybean extract in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 51.
  51. Varjonen E, Petman L, Mäkinen-Kiljunen S. Immediate contact allergy from hydrolyzed wheat in a cosmetic cream. *Allergy* 2000; 55: 294.
  52. Pecquet C, Lauriere M, Huet S, et al. Is the application of cosmetics containing protein-derived products safe? *Contact Dermatitis* 2002; 46: 123.
  53. Perromat M. Avoine et dermatite atopique. Irritation ou allergie? *La Lettre du Gerda* 2000; 7: 89.

## Luomo e la processionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff)

Domenico Bonamonte, Giovanni Profeta, Caterina Foti e Gianni Angelini

**Riassunto.** La processionaria del pino, *Thaumetopoea pityocampa* Schiff, è un lepidottero fito- e xilofago, responsabile del ritardo di crescita e della morte di alcune specie di pini, tra cui quello marittimo, e di cedri presenti sulle coste del Mediterraneo. Oltre al danno alla natura, il bruco causa eruzioni papulo-orticariose, in genere a tipo strofulo, nell'uomo e in animali domestici (cani, pecore) a causa di particolari peli urticanti presenti negli stadi larvali L3, L4 ed L5. Questi peli, cavi all'interno, non hanno fori in superficie e pertanto penetrando nella cute si spezzano e rilasciano una sostanza urticante. L'eruzione cutanea si osserva in ambiente professionale ed extraoccupazionale. La contaminazione avviene nelle pinete, raramente in città, dove tuttavia possono esserci pini infestati. Diverse sono le modalità di contaminazione: contatto cutaneo diretto con i nidi o con le processionarie e contatto aeromediato con i peli sospesi nell'aria. L'eruzione da contatto con la processionaria del pino si osserva nella tarda primavera ed in particolare da aprile a giugno, soprattutto in gitanti ed amanti di picnic in pinete. La patologia indotta dalla processionaria del pino interessa, oltre alla cute, gli occhi e le vie respiratorie, rispettivamente per contatto ed inalazione dei peli presenti nell'ambiente. L'eruzione cutanea inizia 1-12 ore dopo il contatto con i peli e si manifesta soggettivamente con prurito intenso e persistente e obiettivamente con lesioni papulose escoriate su una base edematosa; possono anche essere evidenti lesioni papulo-bollose. Ciascuna lesione evolve in 3-4 giorni e lascia una macula ipercromica che a sua volta persiste per 2 settimane circa. La diagnosi è suffragata dalla presenza della stessa dermatite in altre persone dell'entourage del paziente, dalle sedi interessate (in genere quelle scoperte) e soprattutto dal dato anamnestico di un recente soggiorno in pineta. Il meccanismo patogenetico dell'affezione è duplice: meccanico, per infissione dei peli nella cute, e farmacologico, per l'azione istamino-liberatrice della sostanza presente all'interno dei peli. La stessa azione farmacologica è diretta e, verosimilmente, anche indiretta IgE-mediata. Le lesioni oculari possono essere precoci (bruciore, iperemia ed edema della congiuntiva e delle palpebre, seguiti da fotofobia, intensa lacrimazione e formazione di noduli congiuntivali) e tardive (cheratite, irite, uveite, cataratta e glaucoma). Nonostante i considerevoli danni all'uomo e all'ambiente, il problema della infestazione da processionaria del pino è sottovalutato. La stessa letteratura medica contiene scarse osservazioni e di frequente la conoscenza del problema è demandata alla stampa.

**Parole chiave:** *Thaumetopoea pityocampa* Schiff, processionaria del pino, orticaria da contatto, lepidotterismo, erucismo, dermatosi ambientali, allergeni aerotrasmessi.

**Summary.** *Humans and pine caterpillar (Thaumetopoea pityocampa Schiff).* The pine caterpillar, *Thaumetopoea (T.) pityocampa* Schiff, is a phyto- and xilophagus lepidopteran, responsible of the delay in the growth or the death of some types of pines, among which maritime pine present on the Mediterranean coasts, and cedars. Apart from the damage to nature, the pine caterpillar causes papulo-urticarious reactions, generally of the strophulus type, as a result of the urticant hairs present in the last three larval stages (L3, L4, L5), in humans and domestic animals (dogs, sheep). The urticant hairs, hollow on the inside, have no hole or pores and therefore must be broken in the skin to release their urticant substance. Although the dermatitis occurs among out-door professionals, it is primarily extraprofessional. Contamination generally occurs in pinewoods, rarely in cities, although infested pines may even found in cities. There are various means of contamination: direct contact with the nest or the processional caterpillar, and indirect contact with the hairs suspended in the air. This contact eruption can be observed in the late spring and particularly from April to June, among campers and picnic lovers. The pathology induced by *T. pityocampa* Schiff involves the skin, eyes and in rare cases the airways. The cutaneous eruption is favored by sweat, has its onset 1-12 hours after contact with the hairs, and presents subjectively with intense and continuous itching. The eruption consists of papulous, excoriated, and pinkish lesions on an oedematous base. Rarely, the lesions can be bullous. Each lesion evolves over 3 to 4 days and leaves an hyperchromic outcome that lasts about 2 weeks. Diagnosis is aided by the onset of the same eruption in other members of the patient's party, by the sites affected, and mainly by case history describing a recent stay or walk in or near pinewoods. The pathogenetic mechanism of the affection is mechanic (due to the penetration of the hairs inside the skin), and pharmacological (due to the release of the urticant histamine-liberating substance) in nature. The pharmacological mechanism may be direct in the action, and probably also IgE-mediated. Lesions to the eyes can be early or

late. The former manifest with intense burning sensation, hyperemia, and edema of the conjunctiva and eyelids. This is followed by photophobia, abundant secretion, and conjunctival nodules the size of peppercorns, as a reaction to the hairs (ophthalmitis nodosa). Late lesions are secondary to the penetration of the hairs inside the eye; the clinical pictures include chroratitis, iritis, uveitis, cataract, nodules of the iris, and finally glaucoma. Despite the considerable damages to humans and nature, the caterpillar pine infestation is a problem underestimated; the same medical literature contains rare reports, and often the knowledge of the problem is referred to the media.

**Key words:** *Thaumetopoea pityocampa* Schiff, processionary pine caterpillar, contact urticaria, lepidopterism, erucism, environmental dermatoses, airborne allergens.

## Introduzione

Nei Paesi del mare Mediterraneo, ed in particolare sulla costa, i pini ogni anno sono invasi da un insetto apparentemente inoffensivo: la processionaria del pino. In realtà questo bruco è strettamente fitofago e xilofago: per sopravvivere, infatti, si nutre degli aghi del pino, distruggendone i rami e ritardandone la crescita. I pini colpiti sono quelli giovani e soprattutto quelli più vecchi, i quali, di solito massivamente parassitati, vanno incontro a morte. Gli effetti nocivi della processionaria del pino, tuttavia, non sono limitati agli alberi, ma si estendono anche all'uomo e agli animali domestici (cani, gatti, ovini), per i quali il bruco è causa di diversi quadri patologici.

Per l'azione orticariogena legata a particolari peli, la processionaria del pino è tristemente nota sin dall'antichità. La patologia da essa indotta non interessa solo la cute, ma anche gli apparati oftalmico e respiratorio, con l'estrinsecazione talora di segni generali anche di importante entità.

Le prime descrizioni cliniche e patogenetiche dei danni da processionaria del pino si devono ad entomologi<sup>1-3</sup>. Ci sono stati in seguito vari studi clinico-patogenetici di autori francesi<sup>4-11</sup>. In alcune regioni occidentali e nel sud del-

la Francia, infatti, il problema della processionaria del pino è particolarmente importante. Lo stesso problema, con i suoi risvolti ambientali, occupazionali e medici, è di notevole rilevanza anche in Puglia, laddove puntualmente ogni anno i media parlano di "incubo" per i danni a carico delle pinete indotti dalla processionaria del pino.

Nella letteratura italiana la patologia cutanea da processionarie è raramente trattata<sup>12</sup>. In Puglia, durante le stagioni primaverile ed estiva, osserviamo moltissimi casi di eruzioni papulo-orticariose da contatto da bruchi del pino marittimo<sup>13-15</sup>. Nella presente nota, oltre ai dati clinici, vengono riportati quelli più salienti sulla biologia e sulla distribuzione geografica della processionaria del pino, *Thaumetopoea (T.) pityocampa* Schiff.

## Erucismo e lepidotterismo

Talora usati come sinonimi, i due termini non sono in realtà sovrapponibili. Il primo, "erucismo" (dal latino *éruca*: bruco), è peculiare della patologia cutanea da bruchi o processionarie. Il "lepidotterismo" (dal greco *lepís*: squama e *pteròn*: ala) è riferibile invece alla patologia da farfalle. La processionaria del pino non

Tabella I - Più comuni lepidotteri urticanti<sup>16,17\*</sup>.

Superfamiglia	Famiglia	Specie
Bombycoidea	Saturniidae	Hylesia sp.
Noctuoidea	Lasiocampidae	Dendrolimus punctatus
	Arctiidae	Hyphantria cunea
	Lymantriidae	Euproctis chryssorrhoea E. edwardsi E. similis
Zygaenoidea	Megalopygidae	Megalopyge opercularis
Notodontoidea	Colchlididae	Sibine stimulea
	Thaumetopoieidae	Thaumetopoea processionea L.
		T. pinivora Tr. T. pityocampa Schiff

\*Gli agenti urticanti della famiglia Thaumetopoieidae sono le processionarie (bruchi o larve); quelle delle altre famiglie sono le farfalle.

è il solo bruco urticante. Nella tabella I sono riportate le più comuni famiglie di lepidotteri, a ciascuna delle quali appartengono diverse specie di processionarie urticanti<sup>16,17</sup>. Alla famiglia delle Thaumetopoeidae appartengono tre specie di larve urticanti:

1. *T. pinivora* Tr., processionaria del pino del Nord Europa;
2. *T. processionea* L., processionaria della quercia;
3. *T. pityocampa* Schiff, processionaria del pino.

Nonostante il ciclo di sviluppo della processionaria della quercia sia diverso da quello della processionaria del pino (la vita larvale della prima è breve, di alcune settimane, mentre quella della seconda è molto più lunga), la sintomatologia clinica indotta dalle due specie è sovrapponibile.

Fra i Lepidotteri, anche le farfalle del genere *Hylesia* (famiglia Saturnidae) sono dotate di peli urticanti responsabili della “papillonite della Guyana”<sup>18,19</sup>, detta anche “Caripito itch” (da una epidemia osservata nel porto di Caripito in Venezuela<sup>20</sup>).

### *Thaumetopoea pityocampa* Schiff

*T. pityocampa* Schiff, o processionaria del pino, è un insetto “prodigioso”: etimologicamente, infatti, il termine significa bruco (dal greco *cámpa*) del pino (dal greco *pítys*) che fa (dal greco *poieo*) meraviglie (dal greco *tháuma*). Nella tabella II è riportata la sua classificazione.

Tabella II - *Thaumetopoea pityocampa* Schiff.

Superordine	Mecopteroide
Ordine	Lepidottero
Superfamiglia	Notodontoidea
Famiglia	Thaumetopoieidae

Il ciclo biologico della processionaria del pino consiste di due fasi: una fase aerea ed una sotterranea. La prima inizia con la fuoriuscita della farfalla, generalmente nei mesi di giugno e luglio, e comprende l'evoluzione dalle uova alle larve. Le farfalle femmine, una volta fecondate, depongono le uova (da 70 a 300) in una sola volta all'estremità dei rami dei pini. La schiusura delle uova ha luogo nel giro di 5-6 settimane. Peculiarmente gregari durante tutta la vita larvale, i bruchi restano raggrup-

pati e si attaccano agli aghi dei pini; man mano che divorano gli stessi, tessono una rete serica che dà origine ai nidi disposti preferibilmente alla sommità degli alberi (figura 1). Durante la vita larvale nel nido, i bruchi si spostano da un ramo all'altro o da un albero all'altro per nutrirsi. Questi spostamenti delle processionarie, cosiddette perchè si dispongono “in fila indiana” (figura 2), avvengono in genere durante la notte. La “processione” ritorna quindi al nido grazie ad un filo conduttore secreto durante la passeggiata.



Figura 1 - Nido di *Thaumetopoea pityocampa* Schiff su pino marittimo.



Figura 2 - Bruchi di *Thaumetopoea pityocampa* Schiff in processione.



Figura 3 - Eruzione papulo-orticaria da contatto aerotrasmissa da peli di processionaria del pino.

Durante la fase aerea, la processionaria va incontro a 5 stadi larvali (L1, L2, L3, L4, L5), grazie a quattro mute larvali. Le condizioni climatiche ambientali, ed in particolare il caldo, sono importanti per gli stadi larvali. La processionaria del pino non tollera temperature superiori ai 25°C, essendo l'evoluzione larvale ottimale fra i 20°C e i 25°C (temperature inferiori a -5°C possono bloccare la stessa evoluzione).

La fase aerea larvale termina in genere tra marzo e maggio. Quindi le processionarie, sempre in fila indiana, cercano un terreno favorevole all'infossamento, e cioè una zona calda e ben illuminata. Qui comincia la fase sotterranea, durante la quale si ha la ninfosi, e cioè la trasformazione in crisalide (ninfa). Il tempo di evoluzione dalla ninfa alla farfalla è di un mese. La farfalla della processionaria del pino porta lo stesso nome (*T. pityocampa*) ed è una farfalla notturna, o falena, che generalmente vola intorno a lumi o altre fonti di luce.

Il ciclo della processionaria del pino è quindi annuale. In base alle condizioni climatiche, esso può anche essere pluriennale, dai 2 ai 5 anni. Le stesse due fasi di vita biologica possono avere anche durata diversa da quella suddetta. Per questi motivi, la patologia nell'uomo si può osservare non solo durante la primavera e parte dell'estate, ma durante tutto l'anno.

Le processionarie urticanti sono quelle appartenenti agli stadi larvali L3, L4 e L5: i peli urticanti infatti compaiono al terzo stadio larvale e sono disposti dorsalmente in posizione centrale via via sui primi otto segmenti addominali della larva, ad esclusione degli ultimi due caudali. I peli urticanti, detti "peli a specchio", sono disposti sui segmenti di quattro squame articolari della processionaria in numero di circa 60.000 per mm<sup>2</sup>, e cioè 120.000 per ogni "specchio" e 1 milione circa per ogni bruco<sup>11</sup>. Questi peli, di lunghezza diversa da 100 a 250 μ, hanno un'estremità distale appuntita con "barbe" lunghe e numerose ed un'estremità prossimale (normalmente infissa nel cuscinetto cuticolare) molto affilata con "barbe" molto corte, aderenti all'asse del pelo e dirette verso l'estremità distale. I peli urticanti penetrano nella cute dell'uomo e degli animali attraverso l'estremità prossimale. Caratteristicamente, questi peli non hanno fori in superficie né alle estremità; sono però cavi per gran parte del loro asse.

I peli urticanti, che nell'animale hanno funzione difensiva, vengono espulsi in grande quantità quando il bruco è in qualche modo attaccato, per contrazione dei muscoli intersegmentari. Date le loro dimensioni microscopiche, questi peli sono invisibili; quando espulsi, sono proiettati nell'aria a migliaia sotto forma di una fine polvere.

La processionaria del pino è presente lungo tutta la costa mediterranea, ed in particolare in Francia, Italia, Israele e Libano. Essa si attacca a tutte le specie di pini e cedri, con una marcata preferenza per i pini neri. I pini più colpiti sono riportati nella tabella III. Si tenga conto che a volte gli attacchi della processionaria possono avere effetti catastrofici sulle foreste, con rilevanti danni anche di tipo economico.

Già nell'antichità, alcuni autori latini ne hanno segnalato il fenomeno, tanto che a Roma c'era addirittura una legge apposita contro coloro (farmacisti e droghieri) che con leggerezza somministravano alla gente, allo scopo di rompere gli incantesimi, cicuta, mandragora, cantaride, aconito, coleotteri e processionarie del pino<sup>10</sup>.

Tabella III – *Pini e cedri prevalentemente infestati da Thaumetopoea pityocampa Schiff.*

#### Pini

Pino nero d'Austria  
 Pino larice della Corsica (*Larix decidua*, *L. europaea*)  
 Pino marittimo (*Pinus pinaster*, *P. maritima*, cluster pine, pinastro)  
 Pino silvestre (*Pinus sylvestris* L.)  
 Pino d'Aleppo (*Pinus halepensis* Miller)

#### Cedri

Cedro del Libano (*Cedrus libani*)  
 Cedro d'Algeria (*Cedrus atlantica*)  
 Cedro di Cipro (*Cedrus brevifolia*)

### Effetti patogeni dei peli urticanti

Gli effetti patogeni dei peli urticanti della processionaria del pino sull'uomo non sono limitati alla cute, ma si estendono anche agli occhi e, sia pure più raramente, all'apparato respiratorio.

Il meccanismo patogenetico delle manifestazioni cliniche è duplice:

1) contatto cutaneo diretto con i nidi o le processionarie, come causa della "dermatite da processionaria";

2) contatto aeromediato per la presenza di peli urticanti nell'ambiente, come causa dell'affezione cutanea e dei danni oculari e respiratori.

La contaminazione avviene abitualmente nelle foreste di pini (70% circa dei casi), meno frequentemente fuori dalle foreste (26,8% dei casi) ed eccezionalmente in città.

La patologia di più frequente osservazione è quella da contatto aeromediato. La gran parte dei casi di contaminazione si ha in genere da marzo a giugno, con un picco in aprile e maggio; ovviamente, questi tempi possono cambiare da Paese a Paese, in rapporto con le condizioni ambientali e il ciclo biologico dell'animale.

### **Dermatite da processionaria**

La "dermatite da processionaria" è di comune osservazione in ambiente professionale (forestali, boscaioli, taglialegna, vivaisti, giardinieri, raccoglitori di resina, studiosi di bruchi) e soprattutto extraoccupazionale, in particolare gitanti e campeggiatori. In quest'ultima evenienza sono colpite tutte le età, ma soprattutto i bambini in quanto giocano con le processionarie<sup>7,10,11,21-25</sup>.

La modalità di contaminazione aerotrasmesa è favorita dalla presenza del vento. I soggetti con pelle chiara sembrano più colpiti; anche la sudorazione favorisce la dermatite. La severità e la distribuzione dell'eruzione dipendono dalla modalità e dall'intensità dell'esposizione; le sedi più coinvolte sono quelle esposte: viso, collo, avambracci, spazi interdigitali e dorso mani. In base alla modalità di contatto, le lesioni possono essere isolate (contatto diretto) o più spesso multiple ed estese (contatto aeromediato), dal momento che i peli possono attraversare gli abiti. L'eruzione può insorgere dopo 1-12 ore dal contatto, oppure, più raramente, dopo alcuni giorni.

Il prurito è intenso e continuo, con intermittenti recrudescenze. Dal punto di vista obiettivo, l'eruzione si manifesta comunemente con macule e papule rosee o rosso-accese, rotondeggianti, di 3-8 mm di diametro su di una base orticariosa (figure 3 e 4). Le papule possono essere sormontate da vescicole. Sono comuni escoriazioni da grattamento e porpora. Spesso le manifestazioni assumono le caratteristiche cliniche dello strofulo (figura 5) con lesioni anche bollose (figura 6). A livello delle palpebre l'eruzione può manifestarsi con un edema più o meno importante.

Poiché si lasciano camminare le processionarie sulla cute, nei bambini sono osservabili lesioni papulo-orticariose lineari e figurate (figura 7). Sia pure raramente, la sintomatologia cutanea può accompagnarsi a sintomi generali, quali malessere, febbre e sindrome di tipo anafilattico. Le lesioni cutanee evolvono in 3-4 giorni e lasciano una macula brunastra che a sua volta risolve in 1-2 settimane. Nella letteratura italiana è riportato un lavoro "sui generis"<sup>26</sup>, peraltro apprezzato e caldamente raccomandato per la lettura da Autori inglesi<sup>25</sup>: il caso riguarda un contadino il quale, dopo aver maneggiato alcuni nidi di processionaria (*Cnethocampa pinivora*), sviluppava una dermatite ulcerativa del pene, con successivo esito cicatriziale, quale risultato di masturbazione.

Gli studi istopatologici di lesioni spontanee da peli di processionarie sono poco numerosi<sup>27</sup>. Da lesioni sperimentalmente prodotte emerge nei primi stadi una focale distruzione dello strato corneo con lisi delle cellule epidermiche e conseguente vescicola intraepidermica. Sono usualmente visibili frammenti di peli. La cute circostante appare spongiosa, mentre a livello dermico sono evidenti edema ed un infiltrato perivasale di linfociti, neutrofili ed eosinofili. In uno stadio successivo le stesse alterazioni appaiono più marcate con intensa spongiosi e formazione intraepidermica di bolle; a livello dermico l'infiltrato è più importante, con interessamento anche dell'ipoderma, ed assume carattere linfo-istiocitario<sup>25,27,28</sup>.

Dal punto di vista clinico, l'eruzione da contatto da processionaria del pino, sia nella forma diretta che nella varietà aerotrasmesa, non pone in genere problemi di diagnosi. Sono importanti il dato anamnestico di soggiorno o di passaggio recente all'interno o in prossimità di pinete, il dato anamnestico di contatto diretto con i bruchi, le lesioni a tipo strofulo, la localizzazione delle stesse e l'eventuale evidenza della dermatite in parenti (figura 8) o amici nell'entourage del paziente. Lo stripping con cerotto delle zone colpite ed il successivo esame microscopico possono rivelarsi utili per la dimostrazione dei peli<sup>29</sup>.

Il trattamento è di scarsa efficacia. Gli antistaminici per via sistemica non si dimostrano molto validi, anche se è bene impiegarli. I corticosteroidi topici possono accelerare la risoluzione delle lesioni, mentre la somministrazione di quelli sistemici può essere richiesta



Figura 4 - Eruzione papulo-orticariosa da contatto aerotrasmissa da peli di processionaria del pino.



Figura 6 - Strofulo bolloso aeromediato da peli di processionaria del pino.



Figura 5 - Strofulo aerotrasmesso da peli di processionaria del pino.



Figura 7 - Lesioni papulo-orticariose lineari da contatto diretto con la processionaria del pino.



Figura 8 - Strofulo aerotrasmesso da processionaria del pino in componenti della stessa famiglia.

in casi eccezionali. I topici antipruriginosi a base di mentolo o fenolo possono essere utili nell'alleviare la sintomatologia pruriginosa.

#### *Meccanismi patogenetici*

Il meccanismo patogenetico è duplice, meccanico (per infissione dei peli nella cute) e farmacologico<sup>11,15,17,25</sup>. Quest'ultimo è stato dimostrato nel 1907, allorquando Tyzzer<sup>30</sup> esponendo gli eritrociti ai peli delle larve osservò la formazione di sferociti, indice della presenza di sostanze tossiche nei peli. La patogenesi della dermatite da processionaria della farfalla *Euproctis chryorrhoea* Linn. è stata studiata da De Jong e Bleumink<sup>31,32</sup>. Verosimilmente gli stessi meccanismi possono essere validi per la dermatite da altre processionarie, anche se la composizione del veleno dei peli delle varie famiglie di Lepidotteri non è ancora completamente nota.

Componenti comuni del veleno sono istamina, istamino-liberatori, serotonina e proteasi<sup>33-35</sup>. Nel 1986, Lamy et al<sup>36</sup> hanno isolato una proteina, la taumetopeina, dai peli della processionaria del pino. Questa proteina agisce direttamente sui mastociti inducendone la degranulazione, a dimostrazione delle proprietà urticanti di tali bruchi.

Oltre al meccanismo farmacologico diretto, è verosimile tuttavia che alcune reazioni da *Thaumetopoea* possano essere legate ad ipersensibilità IgE-mediata, e pertanto è stato suggerito che i peli debbano essere considerati come importanti entomoallergeni aerotrasmessi<sup>37</sup>.

#### *Test cutanei*

I patch test con i filtrati etereo, alcolico e salino dei peli risultano negativi. Di contro, i prick test con un filtrato di peli triturati sono positivi con reazione orticariosa più o meno intensa. Questi ultimi test supportano l'attività istaminergica urticante della sostanza, la necessità della scarificazione della cute per l'estrinsecazione della reazione e la necessità della triturazione dei peli al fine di liberare la sostanza stessa.

#### *Accidenti oculari*

In circa il 10% dei casi, alle lesioni cutanee si associano quelle oculari<sup>11</sup>, precoci o tardive. In quest'ultima evenienza, la diagnosi è piuttosto difficile in quanto il paziente non sempre ricorda la causa scatenante.

Le lesioni oculari precoci sono rappresentate da bruciore immediato, quasi sempre unilaterale, con iperemia ed edema della congiuntiva e delle palpebre. L'anamnesi evidenzia un leggero trauma. Nei giorni seguenti la reazione infiammatoria aumenta con fotofobia, abbondante lacrimazione e formazione di noduli congiuntivali di colore giallastro. Questi noduli, che generalmente inglobano un pelo di processionaria, hanno dato all'affezione il nome di oftalmite nodosa.

Gli accidenti tardivi dipendono dalla penetrazione dei peli all'interno del globo oculare. In caso di migrazione dei peli verso le strutture dell'occhio, si possono osservare interessamento della sclera, noduli dell'iride fino al glaucoma, cheratite, uveite, cataratta, panoftalmite<sup>38,39</sup>.

#### *Accidenti respiratori*

L'interessamento delle vie respiratorie è di rara osservazione e peraltro di difficile attribuzione all'inalazione dei peli di processionaria. Sono soprattutto colpite le vie aeree superiori con rinite e tosse e con disfagia e dispnea per irritazione diretta della mucosa laringea. Talora sono possibili crisi di asma, dolore toracico e rischio di asfissia a causa dell'edema laringeo, con conseguenti problemi di trattamento d'urgenza<sup>11</sup>.

#### **Conclusioni**

I bruchi o processionarie sono larve di farfalle o falene del grande ordine dei Lepidotteri. Oltre che nella fase larvale, questi animali con i loro peli possono essere dannosi anche nella fase adulta<sup>25</sup>. La patologia da peli di Lepidotteri è stata riportata in tutto il mondo. Nei Paesi del Mediterraneo la più importante famiglia in causa è quella delle Thaumetopoieidae, rappresentata da tre specie, *T. processionea* L., *T. pinivora* Tr. e *T. pityocampa* Schiff. In particolare quest'ultima specie, la processionaria del pino per antonomasia, è causa lungo le coste del Mediterraneo di disturbi vari, cutanei soprattutto, oculari e respiratori.

La patologia da processionaria del pino è molto più diffusa di quanto segnalato in letteratura. Ogni anno, in tarda primavera o nei primi mesi estivi, osserviamo in Puglia moltissimi casi di eruzione papulo-orticarioide da contat-

to diretta o aeromediata. Questa affezione è diffusa in ambiente professionale ed extraoccupazionale.

Oltre all'uomo e agli animali, la processionaria del pino causa danni all'ambiente: questi bruchi, infatti, quando non si procede ad opportuna disinfestazione, sono capaci di distruggere intere foreste di pini. Nonostante questi considerevoli danni, il problema è sottovalutato. La letteratura medica contiene scarse osservazioni e di frequente l'educazione su questa urgenza ambientale è demandata alla stampa locale o alla voce popolare.

## Bibliografia

- De Reaumur RAF Mémoire pour servir à l'histoire des insects. Paris: Imprimerie Royale, vol. 6, 1736.
- Fabre JH. Un virus des insectes. *Ann Sc Nat Zoo* 1898; 6: 253.
- Fabre JH. Souvenirs entomologiques, études sur l'instinct et le moeurs des insectes. Paris: Delagrave, 1900 e 1922.
- Goossens T. Des chenilles vésicantes. *Ann Soc Entomol Fr* 1886; t. VI: 461.
- Beille L. Etude anatomique de l'appareil urticant des chenilles processionnaires du pin maritime, *Chetocampa pityocampa* Borowski. *CR Soc Biol*, 1896; 3: 545.
- Touraine A, Thomas J, Caldera R. Dermite par chenilles processionnaires du chêne. *Bull Soc Derm Syph* 1947; 3: 202.
- Touraine A, Thomas J, Caldera R. Dermite des chenilles. *Presse Med* 1947; 57: 654.
- De Graciansky P. Dermite des chenilles. In: *Atlas de Dermatologie*. Paris: Malaine, t. VIII, 1950.
- Angebault JY. Accidents oculaires par poils de chenilles de la processionnaire du pin (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff). *Bull Soc Ophthal* 1974; 3: 373.
- Bergand J-M. La chenille processionnaire du pin (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff) et l'homme. Thèse n°41, Université de Bordeaux, 1978.
- Ducombs G, Lamy J-J, Bergand J-M, et al. La chenille processionnaire (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff. Lépidoptères) e l'homme. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106: 769.
- Leigheb G. Entomodermatosi. In Giannetti A: *Trattato di dermatologia*. Padova: Piccin, 2001; vol II, cap. 40: 43.
- Angelini G. La dermatite da contatto aerotrasmissa. *Dermotime* 1990; 2: 15.
- Angelini G, Vena GA. Airborne contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1992; 10: 123.
- Angelini G, Vena GA. Dermatosi aerotrasmesse. *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED, 1997; vol, I: 107.
- De Jong MCJM, Bleumink E, Nater JP. Investigative studies of the dermatitis caused by the larva of the brown-tail moth (*Euproctis chrysorrhoea* Linn.). I. Clinical and experimental findings. *Arch Derm Res* 1975; 253: 287.
- Burns DA. Diseases caused by arthropods and other noxious animals. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*. Malden: Blackwell Science Ltd, 2004 (vol II); 33: 29.
- Hill WR, Rubenstein AD, Kovacs J Jr. Dermatitis resulting from contact with moths (genus *Hylesia*). *JAMA* 1948; 138: 737.
- Burnett JW, Calton GJ, Morgan RJ. Caterpillar and moth dermatitis. *Cutis* 1986; 37: 320.
- Dinehart SM, Archer ME, Wolf JE, et al. Caripito itch: dermatitis from contact with *Hylesia* moths. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 743.
- Valette G, Huidobro H. Pouvoir histaminolibérateur de venim de la chenille processionnaire du pin (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff). *Compte Rendus Soc Biol Fr* 1954; 148: 1605.
- Katzenellenbogen I. Caterpillar dermatitis as an occupational disease. *Dermatologica* 1955; 111: 99.
- Goldman L, Sawyer AL, Goldman J, et al. Investigative studies of skin irritation from caterpillars. *J Invest Dermatol* 1960; 34: 67.
- Hellier FF, Warin RP. Caterpillar dermatitis. *Brit Med J* 1967; ii: 346.
- Henwood BF, MacDonald DM. Caterpillar dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 77.
- Moschen M, Policaro RD, Savastano G. Insolita dermatite bollosa da processionaria del pino. *Arch It Dermatol Venereol Sessuol* 1969; 33: 474.
- De Jong MCJM, Hoedemaecker PJ, Jongbloed WL, et al. Investigative studies of the dermatitis caused by the larva of the brown-tail moth (*Euproctis chrysorrhoea* Linn.). II. Histopathology of skin lesions and scanning electron microscopy of their causative setae. *Arch Dermatol Res* 1976; 255: 177.
- Ishizaki T, Nagai R. Studien über Brennschwärmer-Dermatitis unter dem Blickwinkel der Allergie. *Allergie und Asthma* 1958; 4: 223.
- Carruthers R. Caterpillar dermatitis. *Brit Med J* 1967; 2: 765.
- Tyzzzer EE. The pathology of brown-tail moth dermatitis. *J Med Res* 1907; 16: 43.
- De Jong MCJM, Bleumink E. Investigative studies of the dermatitis caused by the larva of the brown-tail moth, *Euproctis chrysorrhoea* L. (Lepidoptera, Lymantriidae). III. Chemical analysis of skin reactive substances. *Arch Dermatol Res* 1977; 259: 247.
- De Jong MCJM, Bleumink E. Investigative studies of the dermatitis caused by the larva of the brown-tail moth, *Euproctis chrysorrhoea* L. (Lepidoptera, Lymantriidae). IV. Further characterization of skin reactive substances. *Arch Dermatol Res* 1977; 259: 263.
- Ziprkowski I, Rolant F. Study of the toxin from the poison hairs of *Thaumetopoea wilkinsoni* caterpillars. *J Invest Dermatol* 1966; 46: 439.
- Hall-Smith PJ, Graham P. Beware the furry caterpillar. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 261.
- Dinehart SM, Jorizzo JL, Soter NA, et al. Evidence for histamine in the urticating hairs of *Hylesia* moths. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 691.
- Lamy M, Pastureau MH, Novak F, et al. Thaumetopein: an urticating protein from the hairs and integument of the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff, Lepidoptera, Thaumetopoeidae). *Toxicon* 1986; 24: 347.
- Werno J, Lamy M, Vincendeau P. Caterpillar hairs as allergens. *Lancet* 1993; 342: 936.
- Haluska FC, Puliafito CA, Henriquez A, et al. Experimental gypsy moth (*Lymantria dispar*) ophthalmia nodosa. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 799.
- Watson PG, Sevel D. Ophthalmia nodosa. *Br J Ophthalmol* 1966; 50: 209.

## Psoriasi, farmaci e abitudini personali: studio su 615 pazienti

Anna Maria Riccardo, Gabriella Fabbrocini e Fabio Ayala

**Riassunto.** Scopo del presente studio è stato quello di approfondire il rapporto esistente tra uso di farmaci, abitudine al fumo e consumo di superalcolici in pazienti affetti da psoriasi. Lo studio è stato condotto confrontando un gruppo di pazienti con psoriasi (615 soggetti) con un gruppo di controllo (900 soggetti) e valutando il ruolo che alcune variabili considerate, quali il fumo, i superalcolici e l'assunzione di farmaci, hanno sul rischio di contrarre la psoriasi. I risultati confermano che l'abitudine al fumo costituisce un fattore di rischio, tuttavia non abbiamo riscontrato associazione tra abitudine al fumo e psoriasi pustolosa, come ritenuto da altri autori, ma con la forma volgare a placche. Per quanto concerne i farmaci, è stato confermato il rapporto tra molti di essi e comparsa/aggravamento della psoriasi. Dai risultati ottenuti, però, risultano essere coinvolte nel ruolo scatenante anche altre classi di farmaci come i sartani (Odds Ratio = 3,2).

**Parole chiave:** psoriasi, farmaci, fumo, alcol, sartani, fattori ambientali, abitudini di vita.

**Summary.** *Psoriasis, drugs and habits: a study of 615 patients.* *Background:* psoriasis is a chronic, multifactorial inflammatory disease that affects about 3% of the general population. This disease is thought to be induced or aggravated by several factors, including excessive alcohol intake, physical and psychological stress, and drugs. Several drugs can interfere with psoriasis in predisposed individuals, even if a family history of psoriasis is absent. The more suspected drugs include lithium,  $\beta$ -blockers, antimalarials and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). The association between alcohol and psoriasis is complex and confusing because many of the initial studies did not control for confounding factors such as tobacco use. Early studies showed no correlation between alcohol consumption and psoriasis. However, as researchers began to control for confounding factors, the results of many studies often showed a significant correlation between alcohol intake and psoriasis. Some studies suggested a relative risk factor of 8.01, particularly in men; these studies did not document an increased risk for psoriasis in women drinking alcohol. Smoking is a risk factor for psoriasis and seems to be associated with the clinical severity of psoriasis. *Materials and Methods:* we conducted a case-control study to analyse the association between psoriasis and some risk factors for psoriasis, including smoking habits, spirit consumption and drugs. The study was conducted by comparing a group of 615 patients (308 women and 307 men) affected by psoriasis with a group of 900 control subjects (459 women and 441 men). *Results:* our study shows that smoking constitutes a risk factor in the development of psoriasis. Moreover, we found a dose-response association between smoking and psoriasis. The risk of psoriasis was higher in ex- and current smokers than in non smokers. The relative risk estimates (OR) is 2.6 for ex-smokers and 1.3 for smokers. Our study found an association between smoking and the vulgaris variant of psoriasis but unlike other authors, we did not find any association between smoking and pustular psoriasis. *Conclusions:* our study confirms the relationship between some drugs and onset/aggravation of psoriasis. Lithium (OR = 5.2),  $\beta$ -blockers and anti-malarials (OR = 3.9), interferons (OR = 3.3), sartans (OR = 3.2) and nonsteroidal antiinflammatory drugs (OR = 3.0) were variously associated with a personal history of psoriasis.

**Key words:** psoriasis, drug, smoking, alcohol, sartans, environmental factors, life habits.

### Introduzione

La psoriasi è una malattia a decorso cronico, a patogenesi multifattoriale, nella quale

concorrono fattori genetici, ambientali e comportamentali (caratteristiche stagionali, infezioni batteriche e virali, farmaci, abitudini personali, stress, etc)<sup>1</sup>.

Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Patologia sistematica medico-chirurgica, Università di Napoli Federico II. Prof. Fabio Ayala, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Policlinico, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: ayala@unina.it). Lavoro presentato al 6° congresso nazionale della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA) (Bergamo, 26-28 ottobre 2006).

Accettato per la pubblicazione il 9 marzo 2007.

L'insorgenza della dermatopatia è stata più volte indagata in studi epidemiologici analitici di tipo caso-controllo, nei quali la familiarità per psoriasi e lo stato di fumatore sono risultati fattori di rischio statisticamente significativi per la malattia<sup>2</sup>. Il ruolo dell'assunzione di alcol sul rischio psoriasi è, invece, ancora oggetto di discussione.

Fra i potenziali fattori di rischio sono stati considerati anche il consumo di caffè, i livelli sierici di vitamina A e il consumo di olio di pesce; studi controllati non avrebbero, però, dimostrato alcuna associazione significativa fra tali variabili e la psoriasi. Al contrario, è possibile che alcuni alimenti d'origine vegetale ricchi di carotenoidi (pomodori, carote, etc) possano avere un ruolo protettivo, riducendo il rischio di comparsa delle manifestazioni psoriasiche<sup>3</sup>.

Diversi farmaci, fra cui litio,  $\beta$ -bloccanti, antimalarici ed interferoni, possono indurre l'inizio della malattia, anche in soggetti senza storia personale di psoriasi, aggravare le manifestazioni cliniche di una psoriasi già in atto o riattivare la sintomatologia in soggetti in fase di remissione<sup>4</sup>. Si tratta, di norma, di farmaci assunti per diverse settimane o mesi. In pazienti, in cui le prime manifestazioni di psoriasi erano in concomitanza con l'uso di farmaci, l'anamnesi familiare era positiva per la malattia in diversi studi. Il maggior numero di segnalazioni riguarda, però, soggetti con psoriasi preesistente, in cui il farmaco, oltre ad indurre esacerbazione delle lesioni, ne aveva probabilmente determinato la comparsa in sedi diverse, in particolare in regione ano-genitale<sup>5</sup>.

Lesatta valutazione dei fattori di rischio per la psoriasi è di particolare importanza a scopo preventivo<sup>6</sup>, data l'elevata prevalenza della malattia nella popolazione generale (circa 3%), che determina costi sanitari elevati per la collettività. Scopo del presente studio è stato quello di approfondire il rapporto esistente tra psoriasi e abitudine al fumo, consumo di superalcolici, uso di farmaci.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto tra il 2004 e il 2006 presso gli ambulatori della Clinica dermatologica dell'Università di Napoli Federico II. Com-

pletivamente sono stati inseriti 1.515 soggetti, di età compresa tra 11 e 79 anni, di cui 615 pazienti (307 maschi e 308 femmine; età media 44 anni) affetti da psoriasi da non più di 5 anni e 900 soggetti (441 maschi e 459 femmine; età media 42 anni) sani o con dermatopatie per le quali fattori genetici, ambientali e/o comportamentali non hanno valenza nota.

*Analisi statistica:* i dati sono stati analizzati con il programma SPSS versione 14.0 IBM. È stata condotta un'analisi univariata e di corrispondenza multipla. È stata poi effettuata un'analisi di regressione logistica, considerando quale variabile dipendente dicotomica l'essere affetto da psoriasi o no e quali variabili indipendenti inserite nel modello l'uso di superalcolici, tabacco e assunzione di farmaci, per il calcolo dell'Odds Ratio (OR), dell'Intervallo di Confidenza (IC).

Ad ogni paziente è stato somministrato un questionario, che prevedeva la raccolta di dati anagrafici e di una breve anamnesi familiare e patologica. Una parte era dedicata ad alcune abitudini personali (uso di superalcolici e tabacco), all'uso di farmaci ed alle caratteristiche cliniche della malattia, in relazione al tipo (guttata, a placche, inversa, etc), all'estensione, all'età d'insorgenza, alla localizzazione ed all'evoluzione. Il questionario prevedeva anche indicazioni su fotosensibilità, tumori cutanei e terapie specifiche per la psoriasi, precedenti o in atto, ma tali dati non sono oggetto di questo studio.

Per stimare la gravità clinica della malattia è stato usato l'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index)<sup>7</sup>.

Il questionario è stato compilato sotto la guida di un dermatologo, su supporto cartaceo. I dati raccolti sono stati poi analizzati e rettificati per i potenziali confondenti (sesso, età, familiarità per psoriasi, durata della patologia e consumo di alcol).

Fra i potenziali fattori di rischio per la psoriasi è stato considerato il fumo di sigaretta. Per valutare se l'abitudine al fumo costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia e non soltanto un'abitudine insorta dopo la comparsa della psoriasi, l'abitudine al fumo dei soggetti prima dell'esordio della malattia è stata indagata. Il questionario somministrato ai pazienti non prevedeva la valutazione del fumo passivo come fattore ambientale.

L'analisi circa l'assunzione di farmaci è sta-

ta rivolta non solo verso i farmaci notoriamente collegati alla dermatopatia.

## Risultati e discussione

Nel nostro campione non erano presenti differenze numeriche significative fra i due sessi. Nei soggetti esaminati l'abitudine al fumo di sigaretta si è rivelato un fattore di rischio per lo sviluppo della psoriasi, a conferma di quanto in parte già riportato in letteratura<sup>8</sup>. In particolare, il rischio di psoriasi risulta essere più alto tra gli ex-fumatori (OR = 2,6; 95% IC 1,5-4,9), ossia tra i soggetti che hanno smesso di fumare da più di un anno, e tra quelli che ancora fumano (OR = 1,3; 95% IC 0,8-1,9) piuttosto che tra quelli che non hanno mai fumato (tabella I). Tuttavia, non abbiamo riscontrato associazione tra abitudine al fumo e psoriasi pustolosa, come riferito da altri gruppi di ricerca<sup>9</sup>, ma solo con la forma volgare a placche. Sembrerebbe poi esserci un'associazione dose-risposta fra numero di sigarette fumate e rischio di psoriasi (maggiore il numero di sigarette, più forte l'associazione con la malattia).

Per quanto riguarda il ruolo dell'alcol, è noto che consumo di alcol e fumo sono abitudini associate ed è pertanto possibile un effetto di "confondimento" esercitato dal fumo nella presunta relazione eziologica fra consumo di alcol e rischio di psoriasi. Infatti, nel nostro studio l'associazione fra superalcolici e rischio di psoriasi, apparentemente evidenziata in fase preliminare, non è stata poi confermata dopo che si è aggiunto quale fattore di conversione la modalità fumatore.

Per quanto riguarda l'uso di farmaci, per alcuni di essi, impiegati per affezioni non dermatologiche, quali sali di litio<sup>10-12</sup> (OR = 5,2; 95% IC 2,9-8,7),  $\beta$ -bloccanti<sup>13,14</sup> (OR = 3,9; 95% IC 1,8-4,1), antimalarici<sup>15</sup> (OR = 3,9; 95% IC 2,1-4,3) ed interferoni<sup>16,17</sup> (OR = 3,3; 95% IC 1,4-5,7), è stato confermato il rapporto già noto tra farmaco e comparsa/aggravamento della psoriasi (tabella II). Ciò si verifica soprattutto nei pazienti che hanno già sofferto di psoriasi ma le lesioni possono comparire anche per la prima volta in corso di trattamento con tali farmaci.

Nel nostro studio la potenziale responsabilità dei sartani è apparsa inequivocabile (OR = 3,2; 95% IC 1,9-5,5), paragonabile a quella di farmaci già noti. Per i sartani, in letteratura

poco è riportato in merito<sup>18,19</sup>.

Abbiamo inoltre confermato che, con l'uso di sartani, è più frequente la comparsa di psoriasi pustolosa e che, in concomitanza con la loro assunzione, una psoriasi a placche può trasformarsi in pustolosa, in alcuni casi generalizzata<sup>20</sup>.

Per quanto concerne i corticosteroidi, è da decenni noto che, nei pazienti con psoriasi, la sospensione di un trattamento con corticosteroidi per via sistemica o di una terapia con steroidi topici ad alta potenza può determinare recidiva o "rebound". Nella nostra casistica la sospensione di corticosteroidi sistemici ha indotto aggravamento della psoriasi preesistente in maniera significativa (OR = 3,1; 95% IC 1,3-4,0).

I risultati del presente studio escludono che superalcolici e psoriasi siano legati in maniera statisticamente significativa e confermano il legame fra abitudine al fumo e psoriasi, soprattutto se vengono considerate alcune sottopopolazioni.

Per quanto concerne i farmaci, è noto da molti anni che il decorso della psoriasi può essere influenzato da alcuni farmaci non solo nel senso di aggravamento di psoriasi preesistente o induzione di nuove lesioni, ma anche di comparsa di psoriasi *ex-novo* o di resistenza al trattamento di psoriasi in atto<sup>21</sup>. Infatti, nelle psoriasi indotte da farmaci, nelle quali non viene sospesa la terapia con farmaci potenzialmente induttori, è stata spesso riscontrata una resistenza ai trattamenti ordinari.

I tempi di latenza tra l'inizio del trattamento farmacologico e la comparsa della psoriasi differiscono notevolmente. È stato osservato, ad esempio, un periodo di latenza inferiore alle 4 settimane nel caso degli antinfiammatori non steroidei (FANS), mentre può variare da 4 a 12 settimane per cloroquina ed inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE-inibitori); può superare le 12 settimane per litio e  $\beta$ -bloccanti.

Non è invece altrettanto noto che anche antagonisti dell'angiotensina II, i sartani, possono avere un ruolo altrettanto importante. I sartani, antagonisti del recettore AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II, sono gli antipertensivi di più recente introduzione in commercio. È questo, probabilmente, il motivo per cui non è stato sufficientemente correlato il loro ruolo nell'induzione di psoriasi. La loro azione è simile a

Tabella I - *Regressione logistica: variabile dipendente "essere affetto o non da psoriasi".*

Variabili indipendenti	Casi	Controlli	OR	IC
Sesso maschile	307	441	1,0	0,9-1,1
Sesso femminile	308	459	1,0	0,9-1,1
Fumatori (totale)	284	269	2,1	1,2-3,0
Fumatori attuali	149	180	1,3	0,8-1,9
Ex-fumatori	135	89	2,6	1,5-4,9
Consumatori di superalcolici	183	211	1,4	0,9-2,2

OR = Odds Ratio; IC = Intervallo di Confidenza.

Nessuna delle variabili indipendenti ha raggiunto la significatività statistica ( $p < 0,001$ ; test di Wald).

Tabella II - *Regressione logistica: variabile dipendente "essere affetto o non da psoriasi".*

Variabili indipendenti	Casi	Controlli	OR	IC
ACE-inibitori	18	18	1,5	0,5-1,9
Analgesici	2	3	1,0	0,3-1,7
Antiaritmici	14	18	1,1	0,8-1,6
Antibiotici	9	12	1,1	0,7-1,9
Antidepressivi	16	15	1,6	0,5-2,7
Antidiabetici	18	30	0,9	0,7-1,5
Antipertensivi	45	31	2,2	1,5-3,9
Antimalarici	8	3	3,9	2,1-4,3
Antitrombotici	34	42	1,2	0,7-1,8
$\beta$ -bloccanti	98	42	3,9	1,8-4,1
Broncodilatatori	2	6	0,5	0,3-1,1
Calcio-antagonisti	42	24	2,7	0,4-4,6
Corticosteroidi sistemici	29	14	3,1	1,3-4,0
Digitale	6	6	1,5	0,9-2,4
Diuretici	20	22	1,3	0,6-2,2
FANS	96	52	3,0	1,5-4,9
Interferoni	9	4	3,3	1,4-5,7
Nitroderivati	7	9	1,1	0,8-1,6
Omeprazolo	31	56	0,8	0,5-1,9
Ormoni	32	52	0,9	0,7-1,3
Psicolettici	20	21	1,4	0,8-2,2
Sali di litio	7	2	5,2	2,9-8,7
Sartani	44	21	3,2	1,9-5,5
Statine	25	29	1,3	0,9-1,8
Totale soggetti farmaci	246	153	3,3	2,2-5,8

OR = Odds Ratio; CI = Intervallo di Confidenza.

Nessuna delle variabili indipendenti ha raggiunto la significatività statistica ( $p < 0,001$ ; test di Wald).

quella degli ACE-inibitori, ma si realizza con un meccanismo diverso: anziché bloccare la sostanza responsabile dell'effetto ipertensivo, ne impediscono l'azione bloccando i recettori su cui questa va ad agire. Il meccanismo attraverso cui questi farmaci possono scatenare/escacerbare la psoriasi non è ancora noto. In particolare poiché alti livelli di angiotensina II possono stimolare la proliferazione di cheratinociti umani *in vitro* attraverso la stimolazione di recettori non-AT<sub>1</sub>, non-AT<sub>2</sub><sup>22</sup> e poiché questi farmaci sono per il loro caratteristico meccanismo d'azione responsabili di un aumento dei livelli sierici dell'angiotensina II<sup>23</sup>, è verosimile che questo meccanismo possa interagire nella patogenesi della psoriasi.

Per quanto riguarda i tempi di latenza tra l'inizio del trattamento farmacologico e la comparsa della manifestazione psoriasica, come per gli ACE-inibitori, anche per i sartani le manifestazioni psoriasiche possono insorgere o peggiorare da poche settimane a circa 9 mesi dopo l'assunzione del farmaco.

Riteniamo perciò che anche l'uso dei sartani, nei pazienti con storia di psoriasi o con psoriasi in atto, debba essere cauto e segnalato anche nel foglietto illustrativo, come già avviene per altre classi di farmaci che possono indurre psoriasi (es.  $\beta$ -bloccanti).

Litio,  $\beta$ -bloccanti, antimalarici e FANS sono i farmaci che più di frequente possono indurre/scatenare la psoriasi. Altri farmaci implica-

ti, oltre ad ACE-inibitori, sono interferoni e calcioantagonisti.

Tra i FANS indometacina, fenilbutazone, ossifenilbutazone, diclofenac, ibuprofene e salicilati sono di solito assunti da pazienti con psoriasi per la cura dell'artrite eventualmente associata. Ibuprofene risulta quello più spesso responsabile nello slatentizzare o aggravare la psoriasi.

In conclusione, lo studio di fattori ambientali di rischio per la psoriasi è di grande importanza perchè la dermatopatia, pur geneticamente determinata, può rimanere latente per tutta la vita o manifestarsi con gravità variabile proprio per diversi fattori ambientali, dei quali solo alcuni sono attualmente noti.

## Bibliografia

1. Abel EA. Diagnosis of drug-induced psoriasis. *Semin Dermatol* 1992; 11: 269.
2. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61.
3. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706.
4. Dika E, Varotti C, Bardazzi F. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol* 2006; 25: 1.
5. Abel EA, Di Cicco LM, Orenberg EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1007.
6. Sander HM, Morris LF, Phillips CM, et al. The annual cost of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 422.
7. Fortes C, Mastroeni S, Leffondrè K. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580.
8. Naldi I, Parazzini G, Brevi A, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 212.
9. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J* 1985; 291: 861.
10. Skoven I, Thormann J. Lithium compound treatment and psoriasis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1185.
11. Chan HH, Wing Y, Su R, et al. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000; 57: 107.
12. Yeung CK, Chan HH. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 3.
13. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH, et al. Beta-blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 837.
14. Ylmaz MB, Turhan H, Akin Y, et al. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect. A case report. *Angiology* 2002; 53: 737.
15. Friedman SS. Pustular psoriasis associated with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1256.
16. Garcia-Lora E, Tercedor J, Massare E, et al. Interferon induced psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Dermatology* 1993; 187: 280.
17. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ, et al. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000; 76: 365.
18. Marquart C, Grosshans E, Alt M, et al. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 617.
19. Kawamura A, Ochiai T. Candesartan cilexetil induced pustular psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 406.
20. Ayala F, Scimone A, Baldo A. Psoriasi pustolosa di Lapière. *Ann Ital Dermatol Allergol* 1999; 53: 22.
21. Ayala F, Fabbrocini G, Bartiromo F, et al. Adverse drug reactions: dermatological experience. *Giorn Ital Dermatol Venereol* 2006; 141: 17.
22. Steckelings UM, Artuc M, Paul M, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of primary human keratinocytes via a non-AT1, non-AT2 angiotensin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 329.
23. Ikai K. Exacerbation and induction of psoriasis by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 819.

## Casi clinici in breve

# Sindrome da ipersensibilità a cefixima e utilità del test intradermico: a proposito di un caso

Luca Stingeni e Paolo Lisi

**Riassunto.** E' riportato il caso di un uomo non atopico di 54 anni, affetto da DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) da cefixima, una cefalosporina di terza generazione. La sintomatologia, insorta dopo circa 2 settimane di terapia, era caratterizzata da esantema morbilliforme, edema del volto, congiuntivite e mucosite orale, linfadenopatie superficiali, febbre e astenia. Gli esami ematochimici hanno evidenziato ipereosinofilia, citolisi epatica, colestasi e insufficienza renale; negativa la sierologia per virusi. Dopo la sospensione della terapia, il quadro è regredito lentamente in circa 2 mesi con terapia corticosteroidica e antistaminica orale. I test cutanei (patch test, prick test, test intradermico), eseguiti 4 mesi dopo la remissione clinica, hanno mostrato reazione ritardata eczematosa in sede di test intradermico con cefixima e con cefuroxima, una cefalosporina di seconda generazione che il paziente non aveva mai assunto nel passato. Il caso riportato conferma il ruolo patogenetico dell'ipersensibilità ritardata nella DRESS. Non ci risultano segnalati in letteratura casi di DRESS associati a terapia con cefixima e confermati dal test intradermico.

**Parole chiave:** reazioni avverse a farmaci, sindrome da ipersensibilità, DRESS, cefixima, test intradermico.

**Summary.** *DRESS syndrome induced by cefixime and diagnostic value of the intradermal test: a case report.* We report a case of 54-year-old non atopic man with a drug rash accompanied by eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) which were induced by cefixime, a third-generation cephalosporin. In approximately two weeks from the start of his treatment he had progressively developed a diffuse itching maculopapular morbilliform eruption, facial oedema, oral and conjunctival mucositis, superficial lymphadenopathy, fever and anorexia. Blood tests showed hypereosinophilia, hepatic cytolysis, cholestasis and decreased renal function. Serological findings for viruses were negative. The medication was stopped and the condition improved slowly with oral corticosteroidal and antihistaminic treatment until complete clinical and laboratory remission was reached two months later. Skin testing (patch test, prick test, intradermal test) was performed four months later and showed a delayed eczematous reaction to cefixime and cephuroxime, a second-generation cephalosporin which the patient had never previously taken, on the site of intradermal test. Although the physiopathology of DRESS syndrome has not yet been clarified, our case confirm that nonimmediate type hypersensitivity must be considered in the pathogenesis of this syndrome. To our knowledge, this is the first reported case of DRESS syndrome associated with cefixime treatment and confirmed by an intradermal test.

**Key words:** rug reactions, DRESS, cefixime, cephalosporins, intradermal test.

## Introduzione

La sindrome da ipersensibilità, comunemente indicata con l'acronimo DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), è una grave reazione avversa a farmaci, acuta, potenzialmente letale, caratterizzata da un'eruzione cutanea per lo più di tipo esantematico, febbre, eosinofilia e coinvolgimento viscerale. La mortalità, che si verifica nel 10% circa dei casi,

è dovuta soprattutto a nefrite interstiziale<sup>1</sup>.

Sono riportati la storia clinica e i risultati dei test cutanei di un paziente che aveva presentato un'eruzione maculo-papulosa morbilliforme febbrile, associata a eosinofilia ed alterata funzionalità epatica e renale; la sintomatologia era insorta in seguito ad assunzione di cefixima. Questa cefalosporina di terza generazione non risulta esser stata mai segnalata come responsabile di DRESS.

## Caso clinico

Un uomo di 54 anni, non atopico, per 2 settimane aveva assunto farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (nimesulide, metamizolo) presentando sindrome simil-influenzale, caratterizzata da malessere generale, lieve rialzo termico e cefalea. A causa del peggioramento della sintomatologia, era stata intrapresa terapia orale con cefixima (400 mg/di), interrotta dopo 2 settimane per intolleranza gastro-intestinale. A distanza di 2 giorni si è verificato innalzamento della febbre (39°C) ed è comparsa un'eruzione maculo-papulosa morbilliforme, diffusa e pruriginosa. Le lesioni, parzialmente confluenti al tronco, coesistevano con marcato edema del volto. All'esame obiettivo erano pure presenti congiuntivite, grave mucosite del cavo orale, linfadenopatie diffuse e ipotensione. Il paziente riferiva nausea, vomito e astenia. All'anamnesi farmacologica remota non emergeva assunzione di antibiotici beta-lattamici nel passato.

In considerazione dell'entità delle manifestazioni cliniche, il paziente è stato ospedalizzato e sottoposto a esami ematochimici che hanno evidenziato leucocitosi (30.000/mm<sup>3</sup>) con eosinofilia (23%; 3.220 eosinofili/mm<sup>3</sup>), citolisi epatica e colestasi (GOT 158 IU/ml, GPT 108 IU/ml, LDH 539 IU/ml,  $\gamma$ GT 200 IU/ml), riduzione della funzionalità renale (azotemia 175 mg/ml, creatininemia 1,75 mg/ml). L'ecografia renale e quella epatica sono risultate nella norma. Le indagini sierologiche per virus (citomegalovirus, virus dell'epatite A, B and C, virus della sindrome da immunodeficienza acquisita, coxsackie B3, parvovirus B19, Epstein Barr virus) sono risultate negative; le sole IgG per herpesvirus 6 umano erano aumentate.

E' stato iniziato trattamento con prednisone (25 mg/di) e levocetirizina (5 mg/di): dopo 4 settimane le condizioni generali del paziente erano lentamente migliorate, al pari dell'eruzione cutanea che era risolta con abbondante desquamazione al tronco e agli arti. La citolisi epatica e l'insufficienza renale erano regredite, mentre l'eosinofilia era ridotta al 15%. Il trattamento è stato proseguito con il solo corticosteroide, il cui dosaggio giornaliero è stato progressivamente ridotto ed interrotto dopo 2 mesi, quando la conta degli eosinofili ematici era risultata nei limiti della norma (1,5%).

Dopo 4 mesi dalla risoluzione della sinto-

matologia, il paziente è stato sottoposto a test cutanei allergodiagnostici con le serie beta-lattamici e FANS riportate nella tabella I. Gli allergeni, allestiti con il principio attivo puro (FIRMA Diagent, Firenze, Italia), sono stati saggiati mediante patch test sul terzo superiore del dorso utilizzando Heye's Test Chambers® (Heye's Service B.V., Alphen van den Rijn, The Netherlands) su cerotto Soffix® (Artsana, Grandate, Italia) e rimossi dopo 2 giorni. Le letture sono state effettuate al giorno 2 (D2) e 3 (D3), utilizzando i criteri GIRDCA/SIDAPA<sup>2</sup>. Successivamente sono stati eseguiti i prick test e i test intradermici sulla superficie volare dell'avambraccio, con i farmaci riportati nella tabella I, effettuando una lettura immediata a 20 min (D0) e una ritardata dopo 24 ore (D1). E' stata osservata una reazione positiva ritardata di tipo eczematoso in sede di test intradermico con cefixima e cefuroxima; questi farmaci sono risultati negativi in 20 soggetti di controllo.

Non sono state osservate reazioni positive ai test cutanei con i FANS; il test di tolleranza orale con nimesulide (dose complessiva: 311,1 mg) e quello con metamizolo (dose complessiva: 2.055,5 mg) hanno dato esito negativo.

## Discussione

La diagnosi di DRESS non è sempre agevole, anche a causa della sua bassa incidenza e della sua eterogeneità clinica. Numerosi sono gli organi che possono essere coinvolti. L'interessamento della cute è costante e precoce: le eruzioni esantematiche, quelle bollose e l'eritrodermia sono le più comuni<sup>1</sup>. Il coinvolgimento viscerale si può estrinsecare con linfadenomegalia, artralgie, danno epatico e/o renale, polmonite interstiziale, miocardite e alterazioni ematologiche (ipereosinofilia e linfocitosi, con linfociti atipici mononucleosi-simili).<sup>1</sup>

I farmaci più frequentemente segnalati come responsabili di DRESS sono gli anticonvulsivanti (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e lamotrigina) ("sindrome da ipersensibilità da anticonvulsivanti") e le sulfonamidi<sup>1</sup>. Tuttavia, numerosi altri farmaci sono stati chiamati in causa (allopurinolo, sali d'oro, antiretrovirali, azatioprina, beta-bloccanti, dapsona, fluindione, imatinib e metronidazolo)<sup>3</sup>; tra gli antibiotici, streptomina<sup>4</sup>, teicoplanina<sup>5</sup>, vancomici-

Tabella I - Risultati dei test cutanei allergodiagnostici (patch test, prick test e test intradermico) con antibiotici beta-lattamici e FANS.

	Patch test <sup>°</sup>			Prick test <sup>°°</sup>			Test intradermico <sup>°°</sup>		
	(%)	D2	D3	(%)	D0	D1	(%)	D0	D1
Antibiotici beta-lattamici									
Penicilline									
Benzilpenicillina G*	1x10 <sup>5</sup> IU	---	---	1x10 <sup>4</sup> IU	---	---	1x10 <sup>4</sup> IU	---	---
Amoxicillina	5	---	---	2	---	---	2	---	---
Ampicillina	5	---	---	2	---	---	2	---	---
Cefalosporine									
<i>Prima generazione</i>									
Cefazolina*	5	---	---	2	---	---	2	---	---
<i>Seconda generazione</i>									
Cefamandolo*	5	---	---	2	---	---	2	---	---
Cefuroxima*	5	---	---	2	---	---	2	---	+**
<i>Terza generazione</i>									
Cefixima*	5	---	---	2	---	---	2	---	+**
Cefotaxima*	5	---	---	2	---	---	2	---	---
Ceftriaxone*	5	---	---	2	---	---	2	---	---
PPL					---	---		---	---
FANS									
Paracetamolo	10	---	---	1	---	---	ne		
Nimesulide	10	---	---	1	---	---	ne		
Acido acetilsalicilico	10	---	---	1	---	---	ne		
Ketoprofene	10	---	---	1	---	---	ne		
Metamizolo	10	---	---	1	---	---	ne		
Indometacina	10	---	---	1	---	---	ne		
Piroxicam	10	---	---	1	---	---	ne		
Diclofenac	10	---	---	1	---	---	ne		

<sup>°</sup> In vaselina; <sup>°°</sup> in soluzione salina sterile; \* sale sodico; \*\* reazione eczematosa; ne: non eseguito in quanto i FANS non sono idrosolubili.

na<sup>6</sup>, minociclina<sup>7</sup>, e, più recentemente, cefadroxil<sup>8</sup>, una cefalosporina di 1<sup>a</sup> generazione. Cefixima, al pari di altre cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione, non è stato mai segnalato come induttore di DRESS. Meritano di essere sottolineate le reazioni positive ritardate osservate nel nostro paziente al test intradermico con cefixima e con cefuroxima; quest'ultima è verosimilmente da riferire a reazione crociata, dal momento che il paziente non aveva assunto tale antibiotico in precedenza.

La eziopatogenesi di questa grave e multisistemica sindrome è in parte ancora sconosciuta. Sono stati chiamati in causa infezioni virali acute (herpes virus umano 6, Epstein-Barr virus e citomegalovirus), fattori genetici (quali un'anomala regolazione dell'attività degli enzimi detossificanti con produzione di metaboliti reattivi), ma soprattutto l'ipersensibilità ai farmaci<sup>1</sup>. In letteratura, tuttavia, sono riportati solo pochi casi di DRESS nei quali sono stati eseguiti i test cutanei allergodiagnostici. In particolare, il test intradermico è stato eseguito solo raramente, mentre in alcuni il patch test ha documentato reazioni positive a streptomina<sup>4</sup>, spironolattone<sup>9</sup>, fluidione<sup>10</sup>, carbamazepina<sup>11</sup> e cefadroxil<sup>8</sup>. E' verosimile però che le reazioni falsamente positive siano frequenti.

Il caso da noi descritto conferma che nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci a presunta patogenesi cellulomediata la sensibilità del test intradermico è superiore a quelle del patch test e del prick test<sup>12</sup>. Secondo noi, tuttavia, al fine di ridurre i possibili rischi correlati all'esecuzione del test intradermico, questo deve essere eseguito solo quando il patch test e il prick test sono risultati negativi.

Il caso da noi descritto conferma che nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci a presunta patogenesi cellulomediata la sensibilità del test intradermico è superiore a quelle del patch test e del prick test<sup>12</sup>. Secondo noi, tuttavia, al fine di ridurre i possibili rischi correlati all'esecuzione del test intradermico, questo deve essere eseguito solo quando il patch test e il prick test sono risultati negativi.

## Bibliografia

1. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137: 357.
2. Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
3. Le Nouail P, Viseux V, Chaby G, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) following imatinib therapy. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 686.
4. Passeron T, Ndir MC, Aubron C, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) due to streptomycin. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 92.
5. Perrett CM, McBride SR. Teicoplanin induced drug hypersensitivity syndrome. *Br Med J* 2004; 328: 1292.
6. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, et al. Vancomycin-induced

- ced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64: 155.
7. Tsuruta D, Someda Y, Sowa J, et al. Drug hypersensitivity syndrome caused by minocycline. *J Cutan Med Surg* 2006; 10: 131.
  8. Suswardana S, Hernanto M, Yudani BA, et al. DRESS syndrome from cefadroxil confirmed by positive patch test. *Allergy* 2007 (in press).
  9. Ghislain PD, Bodarwe AD, Vanderdonckt O, et al. Drug-induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch test reaction to spironolactone: DRESS syndrome. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 65.
  10. Frouin E, Roth B, Grange A, et al. Hypersensitivity to fluindione (Previscan®): positive skin patch tests. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 1000.
  11. Kim CW, Choi GS, Yun CH, et al. Drug hypersensitivity to previously tolerated phenytoin by carbamazepine-induced DRESS syndrome. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 768.
  12. Torres MJ, Sánchez-Sabaté E, Alvarez J, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59: 219.

## Morso di *Loxosceles rufescens* (Araneae: Scytodidae): prima segnalazione in Umbria

Mario Principato<sup>1</sup>, Iolanda Moretta<sup>1</sup>, Danilo Assalve<sup>2</sup>, Francesco Cittadini<sup>3</sup>, Luca Fortugno<sup>4</sup>

**Riassunto.** Viene segnalata, per la prima volta in Umbria, una morsicatura da parte di *Loxosceles rufescens* (Araneae: Scytodidae) in un uomo di 21 anni, alla periferia di Perugia. Il ragno ha aggredito l'uomo di notte, mentre dormiva all'interno della propria abitazione, nel mese di giugno. Immediatamente dopo il morso, il paziente ha percepito alla palpebra inferiore sinistra un forte dolore localizzato. Dopo 24 ore il punto di inoculo è divenuto edematoso e, successivamente, la lesione è evoluta in necrosi; ipertermia e cefalea grave hanno accompagnato la manifestazione cutanea. La terapia antibiotica e corticosteroidica ha determinato remissione dei sintomi e guarigione della lesione.

**Parole chiave:** *Loxosceles rufescens*, ragno, morso, ambiente domestico, indoor.

**Summary.** Bite from *Loxosceles rufescens* (Araneae: Scytodidae): first report in Umbria. Recorded herein is the first case in Umbria (Central Italy) of a bite from *Loxosceles rufescens* (Araneae: Scytodidae). The spider bit a 21 years old man who was sleeping indoors in his Perugia home one night in June. Soon after he was bitten the patient felt a strong local pain which was followed by a local edema. During the next 24 hours, he developed fever (39°C) with a severe headache and a whitish necrotic lesion developed at the point of inoculation. After a treatment with antibiotic (amoxicillin and clavulanic acid), betamethasone and cetirizin, the patient recovered in 10 days' time.

**Key words:** *Loxosceles rufescens*, spider, bite, domestic environment, indoor.

### Introduzione

Tra le specie di aracnidi ritenute pericolose in Italia sono da ricordare *Latrodectus tredecimguttatus* (Theridiidae), *Chiracanthium punctorium* (Clubionidae) e altre di minore interesse sanitario, come *Lycosa narbonensis*. Non debbono però essere ignorate due specie meno conosciute, nonostante la loro larga diffusione, *Loxosceles* (L.) *distincta* e *L. rufescens* (Scytodidae). Menzionati nella checklist delle specie della fauna italiana<sup>1</sup>, il primo risulta presente nell'area mediterranea, mentre il secondo appare cosmopolita, essendo distribuito dal Giappone all'America del Nord e in tutta l'Italia,

isole comprese<sup>2</sup>. Si tratta di specie di origine americana, probabilmente d'importazione, estremamente plastiche e facilmente adattabili, tanto da essersi diffuse dappertutto, dal nord al sud della nostra penisola.

In Umbria i ragni del genere *Loxosceles* non sono mai stati segnalati sotto il profilo sanitario, probabilmente perché sono aracnidi notturni e pertanto non è facile individuarli e catturarli in buono stato; la loro identificazione, inoltre, non è agevole. Nella presente nota, riportiamo una morsicatura da parte di *L. rufescens*, che il paziente è riuscito ad intrappolare subito dopo l'attacco, dandoci così modo di studiarlo sotto il profilo tassonomico.

<sup>1</sup>Sezione di Parassitologia, Laboratorio di Entomologia, Facoltà di Medicina veterinaria, Università di Perugia;

<sup>2</sup>Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia;

<sup>3</sup>Sezione di Scienze sperimentali e Biotecnologie applicate, Facoltà di Medicina veterinaria, Università di Perugia;

<sup>4</sup>Medico veterinario, libero professionista.

Prof. Mario Principato, Piazzale Giotto 5, 06121 Perugia (e-mail: gabriprinc@virgilio.it).

Accettato per la pubblicazione il 29 settembre 2007.

### Caso clinico

Un uomo di 21 anni, che viveva in una località campestre vicina a Perugia (Sant'Egidio), veniva morso nel mese di giugno da un ragno alla palpebra superiore sinistra, nell'interno della propria abitazione, di notte, mentre dormiva. Il soggetto, dopo aver rimosso immediatamente l'artropode, provvedeva alla sua cattura.

Il paziente lamentava un forte e urente dolore localizzato alla palpebra che si presentava discretamente edematosa; nel punto di inoculo c'era una piccola lesione eritemato-papulo-pustolosa, circondata da petecchie che nelle 24 ore successive si trasformava in escara (figura 1). Nel tempo il dolore si estendeva a tutta la regione orbitaria e compariva febbre (39°C), malessere generale e cefalea intensa. Il paziente veniva trattato con amoxicillina e acido clavulanico (1 g x 2/dì per 6 giorni), betametasone (1,5 mg, im), cetirizina (10 mg/dì, per 6 giorni) e applicazioni locali di ghiaccio. Le indagini emato-chimiche di routine e l'esame delle urine risultavano nella norma. La sintomatologia regrediva dopo 10 giorni, senza esiti cicatriziali.

### Identificazione dell'aracnide

Il ragno, di colore marrone chiaro, della lunghezza di circa 7-8 mm, mostrava un cefalotorace poco convesso, ma largo e pressoché piriforme. Nella sua porzione antero-dorsale era evidente un disegno, di tonalità marrone più intenso, che ricordava un violino capovolto (figura 2). Laddove, più stretto rispetto alla piastra cefalotoracica, era coperto di una fitta peluria. Gli arti, della stessa gradazione di colore, erano lunghi e pelosi. Nella regione gnatosomale si osservavano lunghi cheliceri, fortemente ipognati, dotati di corti artigli mobili (figura 3). Sopra di essi erano evidenti gli occhi, caratteristici in quanto separati in 3 gruppi di due, a formare un triangolo isoscele a punta antero-ventrale.

Le caratteristiche morfologiche, e in particolare il disegno sul cefalotorace e la disposizione degli occhi, hanno permesso di identificarlo come appartenente alla famiglia *Scytodidae*, al genere *Loxosceles* ed alla specie *rufescens*.



Figura 1 - Lesione eritemato-papulo-pustolosa della palpebra superiore sinistra.



Figura 2 - *Loxosceles rufescens* visto frontalmente (4X).

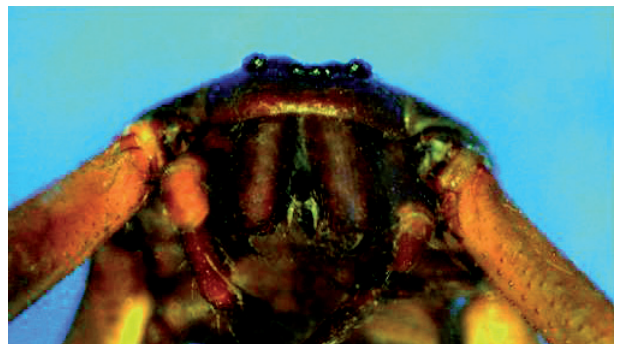


Figura 3 - *Loxosceles rufescens*: cheliceri (4X).

## Discussione

*L. rufescens*, chiamato anche “the brown spider”, ha abitudini notturne e, frequentemente, penetra nelle abitazioni rifugiandosi poi dietro mobili e divani<sup>3</sup>; a volte viene introdotto mediante il legname da camino, fogliame o altro materiale vegetale.

Il caso qui descritto costituisce la prima segnalazione per l’Umbria, ma la presenza del ragno in questa regione non può essere considerata occasionale, in quanto questa specie è cosmopolita e, comunque, perfettamente adattata alle condizioni climatiche del nostro Paese. E’ dunque da guardare con preoccupazione ed attenzione, soprattutto per la sua aggressività notturna e per la sua capacità di nascondersi e sopravvivere a lungo all’interno delle abitazioni.

*L. rufescens* appartiene ad un genere che comprende specie di grande rilevanza, ampiamente diffuse in America, come la temibile *L. reclusa*, dal potentissimo veleno ad azione necrosante. Un ragno di grande interesse sanitario, per il quale è stato coniato il termine di “loxoscelismo”, una sindrome causata dal veleno di questo artropode, la cui gravità è influenzata dalle condizioni di salute della vittima e dalla quantità di veleno iniettata. Ve n-gono distinte due forme di loxoscelismo, una forma cutanea necrotica e una sistemica<sup>4-8</sup>. La forma cutanea si caratterizza per la formazione di lesioni necrotiche che evolvono in ulcere crateriformi, che frequentemente esitano in cicatrici. La forma sistemica è più rara; dopo 24 o 48 ore dal morso, compare malessere, febbre, nausea, ecchimosi, ematuria, talora stato comatoso.

Il veleno di *L. reclusa*, seppure non mortale per l’uomo, ha effetti necrotici, citotossici, emolitici e contiene otto enzimi, di cui il maggiore responsabile degli effetti distruttivi che si osservano è la sfingomielinasi, che distrugge le cellule lipidiche, causandone la saponificazione, con danni al sistema vascolare (emolisi intravascolare)<sup>9,10</sup>.

Nel caso in oggetto dobbiamo forse attribuire alla prontezza di riflessi del paziente l’assenza di gravi manifestazioni cliniche, nonostante si siano verificati, comunque, sintomi sistemici caratterizzati da cefalea e ipertermia.

Vogliamo infine ricordare che oggi il Ministero della Salute italiano vieta l’importazio-

ne, la detenzione e la riproduzione amatoriale di tutti i ragni del genere *Loxosceles*, ponendoli in appendice I, una lista nella quale sono compresi tutti quegli aracnidi ritenuti pericolosi per la salute pubblica o perché inoculano un veleno mortale o perché sono in grado di determinare, con il loro morso, un interessamento sistemico. È probabile però, che *L. rufescens* faccia ormai parte delle specie presenti stabilmente nell’ecosistema della nostra regione e, pertanto, proprio in considerazione dell’alto grado di sinantropia e pericolosità di questo ragno, sarebbe buona norma prestare maggiore attenzione a qualsiasi aracnide si ri-levi all’interno delle nostre abitazioni.

## Bibliografia

1. Minelli A, Ruffo S, La Posta S. Checklist delle specie della fauna italiana. In: Pesarini C (ed). *Arachnida Araneae*. Bologna: Calderini, 1995; 1.
2. Dick J. Guide des araignées et des opilions d’Europe. Delachaux et Niestlé, 1990; 328.
3. Silva PH, da Silveira RB, Appel MH, et al. Brown spider and loxoscelism. *Toxicon* 2004; 44: 693.
4. Wasserman GS, Anderson PC. Loxoscelism and necrotic arachnism. *J Toxicol Clin* 1984; 21: 451.
5. Futrell JM. Loxoscelism. *Amer J Med Sci* 1992; 304: 261.
6. Cohen N, Sarafian DA, Alon I, et al. Dermonecrotic loxoscelism in the Mediterranean region. *J Toxicol Cut Ocul Toxicol* 1999; 18: 75.
7. Escalante Galindo P, Montoya Cabrera MA, Terrosa Larios VM, et al. Local dermonecrotic loxoscelism in children bitten by the spider *Loxosceles reclusa* (the “violin” spider). *Gac Med Mex* 1999; 135: 423.
8. Mullen G, Durden L. *Medical and veterinary entomology*. London: Elsevier Science, 2002; 438.
9. Forrester LF, Barret JT, Campbel BJ. Red blood cell lysis induced by the venom of the brown recluse spider: the role of sphingomyelinase D. *Arch Biochem Biophys* 1978; 87: 355.
10. Appel MH, Bertoni da Silveira R, Gremski W, et al. Insights into brown spider and loxoscelism. *Invert Surv J* 2005; 2: 152.

## Inquinamento ambientale e *Mycobacterium chelonae*: a proposito di un caso di ipodermite nodulare suppurativa in immunodepressa

Leonardo Bianchi, Stefano Simonetti e Luca Stingeni

**Riassunto.** *Mycobacterium (M) chelonae* è un micobatterio non tubercolare responsabile di infezioni della cute e, in minor misura, di organi interni, per lo più per contaminazione ambientale in seguito a procedure medico-chirurgiche; sono coinvolti soprattutto soggetti con immunodepressione, specie farmaco-indotta. Le manifestazioni cutanee, singole o disseminate, sono eterogenee (noduli sodi e/o fluttuanti, pustole, ulcere, cellulite, panniculite); le localizzazioni viscerali sono varie. La diagnosi si basa, oltre che sull'obiettività clinica, su esami colturali da tessuti infetti, seguiti da tipizzazione del microrganismo con metodiche molecolari. La terapia prevede l'utilizzo di claritromicina, da sola o, in caso di resistenza, in associazione ad amikacina e/o linezolid e/o ciprofloxacina. È riportato il caso di un'ottantenne, affetta da artrite reumatoide in trattamento cronico corticosteroidico, che presentava lesioni nodulo-nodose in regione surale destra; l'esame colturale ha consentito di isolare *M chelonae*. Vengono brevemente esaminati la tassonomia del micobatterio non tubercolare e gli aspetti clinico-epidemiologici e diagnostico-terapeutici delle infezioni da esso causate.

**Parole chiave:** *Mycobacterium chelonae*, micobatteri non tubercolari, contaminazione ambientale, dermo-ipodermite suppurativa farmaco-indotta.

**Summary.** *Environmental pollution and Mycobacterium chelonae: a case of nodular suppurative subcutaneous infection in an immunosuppressed patient.* *M chelonae* is a non-tuberculous mycobacterium which is responsible for cutaneous and visceral infections, usually caused by environmental contamination, which can often follow surgical treatments. Immunosuppressed patients, particularly those taking immunosuppressive medications, are those most frequently involved. Cutaneous lesions, single or disseminated, can appear as firm or fluctuant nodules, pustules, ulcers, cellulitis, panniculitis, and can sometimes mimic other cutaneous diseases such as Sweet's syndrome, acne or lupus. Visceral localizations are various. Diagnosis is based on the clinical features and cultural tests on infected tissues, followed by microorganism tipization using molecular methods. Treatment is based on the use of clarithromycin in monotherapy or, in the case of resistance, in association with amikacin and/or linezolid and/or ciprofloxacin. The case of a 80-year-old woman affected by rheumatoid arthritis chronically treated with oral corticosteroid, who showed nodular colliquative lesions on her right leg is reported. A cultural test from a biopsy specimen isolated *M chelonae*. The taxonomy of this non-tuberculous mycobacterium and its clinical, epidemiological, diagnostic and therapeutical aspects are briefly reviewed.

**Key words:** *Mycobacterium chelonae*, non tuberculous mycobacterium, environmental contamination, nodular suppurative subcutaneous infection drug-induced.

### Introduzione

I micobatteri non tubercolari sono comuni saprofiti delle acque, del terreno, della polvere e degli animali, a diffusione ubiquitaria nel pianeta. Le infezioni umane, anche se poco frequenti, sono in aumento, soprattutto nei soggetti con immunodepressione, specie se farmaco-indotta<sup>1</sup>.

*Mycobacterium (M) chelonae*, in particolare, è trasmesso prevalentemente per contaminazione ambientale o per inoculazione diretta del microrganismo, spesso come conseguenza di procedure medico-chirurgiche; non sono invece riportati casi di trasmissione per contatto fisico interumano<sup>1</sup>. Il coinvolgimento cutaneo è quello più comune; le localizzazioni extracutanee, meno frequenti,

sono varie. Per la diagnosi è indispensabile l'esame colturale da tessuto infetto, che tra l'altro consente di ottenere precise indicazioni terapeutiche; a tal proposito, efficaci sono i macrolidi, soprattutto claritromicina, in monoterapia o, in caso di resistenza, in associazione con aminoglicosidi (amikacina), antibatterici oxazolidonici (linezolid) e chinolonici (ciprofloxacina)<sup>1</sup>.

E' riportato il caso di una paziente immunodepressa farmacologicamente, che presentava dermo-ipodermite suppurativa delle gambe da *M chelonae*.

### Caso clinico

Il caso descritto è quello di un'ottantenne in trattamento cronico corticosteroidico (deflazacort, 27 mg/die) per artrite reumatoide, che da circa 6 mesi presentava lesioni nodulo-nodose rosso-lillacee, da pisiformi a piccola noce, localizzate alla regione surale destra; la cute perilesionale era violaceo-brunastra e mostrava strie nastriformi sclero-cicatriziali e aree di atrofia, esiti di pregressa frattura scomposta della gamba (figura 1). Le lesioni, non dolenti, avevano



Figura 1 - Lesioni nodulo-nodose con colliquazione suppurativa in regione surale destra.

consistenza molle-parenchimatoso con tendenza alla colliquazione centrale, documentata da fuoriuscita di materiale purulento; questa era ancora più evidente all'incisione chirurgica delle stesse. Non era presente coinvolgimento linfonodale, né locale né generale.

Gli accertamenti ematochimici routinari effettuati sono risultati nella norma; in particolare, negativi gli esami microscopici e colturali per micobatteri su espettorato, feci, urina e l'intradermoreazione di Mantoux; l'Rx-grafia del torace e quelle di gambe e piedi non hanno evidenziato focolai infiammatori. L'esame istologico da biopsia cutanea ha mostrato, a piccolo ingrandimento, ampie aree necrotiche, al bordo delle quali erano focolai di flogosi granulomatoso che arrivavano fino all'ipoderma; a maggiore ingrandimento, cellule giganti multinucleate tipo Langhans, necrosi similcaseosa e numerosi focolai di flogosi suppurativa infarciti di granulociti neutrofili. Alla colorazione Ziehl-Neelsen erano presenti numerosi batteri alcol-acido resistenti (figura 2).

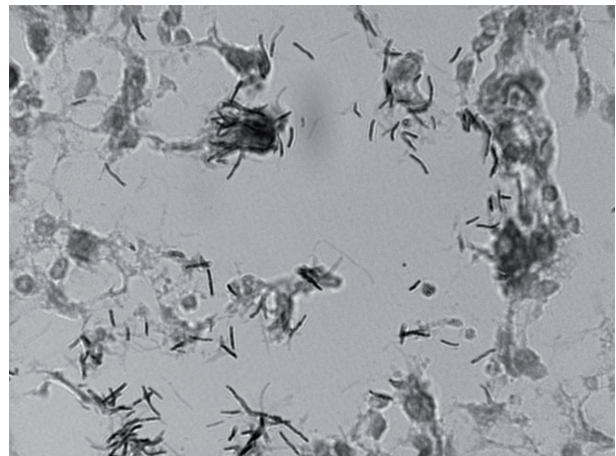


Figura 2 - Batteri alcol-acido resistenti (Ziehl-Neelsen, 100X).

L'esame colturale in terreno liquido e solido di frammento biopsico cutaneo ha evidenziato, dopo una settimana, sviluppo di colonie di bacilli alcol-acido resistenti; dopo 2 settimane è stato isolato *M chelonae*, dato poi confermato dalla tipizzazione molecolare di ibridizzazione inversa dopo estrazione del DNA batterico e amplificazione mediante PCR.

Sulla base di tali reperti laboratoristici è stata posta diagnosi di dermo-ipodermite suppurativa da *M chelonae* in immunodepressa e, sulla

base di quanto suggerito dall'antibiogramma, intrapresa terapia con claritromicina (500 mg x 2/dì). Dopo 2 mesi di tale terapia, il numero delle lesioni e la componente colliquativa di quelle residue risultavano marcatamente ridotti; la paziente è al 5° mese di terapia antibiotica, con risoluzione pressochè completa della sintomatologia.

## Discussione

*M chelone* è, al pari degli altri micobatteri non inclusi nel raggruppamento di *M tuberculosis* e pertanto definiti non tubercolari, saprofiti delle acque, del terreno, della polvere e degli animali, a diffusione ubiquitaria nel pianeta. Questi micobatteri sono suddivisi, in base alla classificazione di Runyon, in 4 sottogruppi in base alla loro capacità di produrre pigmento e alla loro velocità di crescita<sup>2</sup>:

gruppo I - produttori di pigmenti fotocromogeni, a lenta crescita (*M marinum*, *M kansasii*);

gruppo II - produttori di pigmenti scotocromogeni, a lenta crescita (*M scrofulaceum*);

gruppo III - non produttori di pigmento, a lenta crescita (*M avium*, *M xenopi*);

gruppo IV - non produttori di pigmento, a crescita rapida, più frequentemente patogeni per l'uomo (*M chelonae*, *M fortuitum* e *M abscessus*).

*M chelonae*, in particolare, presenta ruolo patogeno diversificato in rapporto all'immunocompetenza o meno dell'ospite. Nel soggetto immunocompetente, infatti, l'infezione può essere causata da inoculazione diretta del microrganismo, spesso come conseguenza di procedure medico-chirurgiche, quali iniezioni, agopuntura, cateterismo intravenoso, dialisi, interventi e/o trattamenti estetici (liposuzione, lifting, applicazione di protesi mammarie, iniezione di tossina botulinica, pedicure), indagini invasive (broncoscopia), interventi chirurgici (specie oftalmologici, soprattutto a carico della retina, e cardiotoracici) o medicazioni con soluzioni acquose infette di blu di metilene e violetto di genziana<sup>3-5</sup>; nell'immunodepresso, invece, l'infezione si osserva soprattutto in corso di terapia cronica, corticosteroidica e non, e meno frequentemente in pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita o da leucemie, linfomi e neoplasie viscerali<sup>5</sup>. La contaminazione ambientale riguarda per lo più

l'acqua, ma anche il terreno, le polveri ambientali e gli animali, in assenza di traumatismi anamnestici; non sono descritti casi di trasmissione interumana.

La localizzazione più frequente della micobatteriosi è quella cutanea<sup>1</sup>. Le lesioni, per lo più alle gambe, si manifestano dopo 4-6 settimane dall'infezione<sup>5</sup>; si localizzano nel sito di inoculo del micobatterio (nei pazienti immunocompetenti) o possono essere diffuse (nei pazienti immunocompromessi). Le lesioni, spesso dolenti, si presentano per lo più come noduli, fissi o fluttuanti, di dimensioni variabili, di tonalità per lo più rosso-violacea, ad evoluzione colliquativa negli immunodepressi; è pure possibile la presenza di pustole e ulcere, così come l'aspetto nodulo-nodoso. Raramente sono mimate altre affezioni cutanee, come la sindrome di Sweet<sup>6</sup>, l'acne conglobata<sup>7</sup> e il lupus eritematoso cutaneo<sup>8</sup>. La linfadenopatia consensuale non è comune, così come la diffusione sporotricoide<sup>1</sup>.

Il coinvolgimento extracutaneo, spesso asintomatico, può causare polmonite, osteomielite, sinovite, miosite, otite media, otomastoidite, cheratite, endoftalmite, endocardite, ascessi (tiroidei, extradurali), linfadeniti ed infezioni disseminate<sup>3</sup>.

Anche gli aspetti istopatologici sembrano essere correlati alla risposta immunitaria dell'ospite: nell'immunodepresso, infatti, sono più comuni l'infiltrazione diffusa dell'ipoderma e il reperto di bacilli alcol-acido resistenti, come fra l'altro osservato nella nostra paziente; nell'immunocompetente prevalgono invece l'infiltrazione perivasale e la reazione granulomatosa<sup>9</sup>.

La diagnosi è basata sull'isolamento colturale da tessuti infetti: *M chelonae* cresce dopo 7 giorni dalla semina, a una temperatura compresa tra 25 e 40°C, sotto forma di colonie non pigmentate; esibisce un'intensa attività dell'arilsulfatasi dopo 3 giorni e utilizza il citrato. L'identificazione richiede metodiche di tipizzazione molecolare<sup>3</sup>. È rilevante e complesso differenziare *M chelonae* da *M abscessus*, con il quale condivide molte caratteristiche microbiologiche, ma dal quale differisce per lo spettro di sensibilità agli antibiotici<sup>5</sup>.

La terapia, specie negli immunocompetenti, si basa sull'impiego di claritromicina<sup>1</sup>; questa, tuttavia, può indurre resistenza, generando una mutazione puntiforme, con sostituzione

A→G in posizione 2058 del 23S dell'rRNA<sup>10</sup>; pertanto, in assenza di risposta clinica entro 4 settimane, è consigliabile terapia complementare con aminoglicoside (amikacina) o con antimicrobico oxazolidinone (linezolid) o con chinolonico (ciprofloxacina). E' da sottolineare la buona risposta terapeutica osservata nella nostra paziente, pur immunocompromessa, alla monoterapia con claritromicina.

La risoluzione avviene in tempi variabili da paziente a paziente, ma mediamente si ottiene dopo 5-6 mesi di terapia, come nel caso da noi descritto; il trattamento, tuttavia, andrebbe continuato per 1-2 mesi dopo la risoluzione della sintomatologia, al fine di prevenire eventuali recidive.

Si ringrazia il Laboratorio di Micobatteriologia della Sezione di Microbiologia del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche dell'Università di Perugia per l'isolamento colturale e l'identificazione molecolare di *M chelonae*.

## Bibliografia

1. Lamb SR, Stables GI, Merchant W. Disseminated cutaneous infection with *Mycobacterium chelonae* in a patient with steroid-dependent rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 254.
2. Kullavanijaya P. Atypical mycobacterial cutaneous infection. *Clin Dermatol* 1999; 17: 153.
3. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 716.
4. Ara M, de Santamaria CS, Zaballos P, et al. *Mycobacterium chelonae* infection with multiple cutaneous lesions after treatment with acupuncture. *Int J Dermatol* 2003; 42: 642.
5. Uslan DZ, Kowalski TJ, Wengenack NL, et al. Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: comparison of clinical features, treatment, and susceptibility. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1287.
6. Neoh CY, Tan AW, Ng SK. Sweet's syndrome: a spectrum of unusual clinical presentations and associations. *Br J Dermatol* 2007; 156: 480.
7. Ena P, Zanetti S, Sechi LA. *Mycobacterium chelonae* infection mimicking acne conglobata in an immunocompetent host. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 423.
8. Gordon MM, Wilson HE, Duthie FR, et al. When typical is atypical: mycobacterial infection mimicking cutaneous vasculitis. *Rheumatology* 2002; 41: 685.
9. Bartralot R, Pujol RM, Garcia-Patos V, et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases: comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 124.
10. Vemulapalli RK, Cantey JR, Steed LL, et al. Emergence of resistance to clarithromycin during treatment of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection: case report and literature review. *J Infect* 2001; 43: 163.

**Indice degli Autori del volume 61 (2007)**

Acciai Maria Cristina	26, 30	Gola Massimo	12
Angelini Gianni	50, 91	Goossens An	86
Assalve Danilo	108	Grieco Teresa	65
Ayala Fabio	18, 23, 58, 99	Guerrisi Isabella	65
Ayala Fabrizio	18, 23	Innocenzi Daniele	65
Balato Nicola	18, 23, 58, 68	Lattanzi Valeria	41
Barberio Emanuela	68	Lisi Paolo	12, 104
Bianchi Leonardo	111	Marsecano Claudia	65
Biscozzi Anna Maria	33	Martellotta Donata	58
Bonamonte Domenico	33, 50, 91	Montesi Alessandra	65
Borghi Alessandro	36	Moretta Iolanda	108
Calabretta Vincenzo Maria	26, 30	Nino Massimiliano	18, 23, 58, 68
Calvieri Stefano	65	Panariello Luigia	68
Cantisani Carmen	65	Pepe Maria Luisa	12
Carnevali Carlo	26, 30	Pigatto Paolo Daniele	12
Cassano Nicoletta	6, 41	Principato Mario	108
Cesare Giulia	6	Profeta Giovanni	41, 50, 91
Cittadini Francesco	108	Riccardo Anna Maria	99
Corazza Monica	36, 58	Rigano Luigi	50
Cristaudo Antonio	12	Schena Donatella	12
De Leo Elda	12	Seidenari Stefania	12
De Panfilis Giuseppe	1	Sertoli Achille	26, 30, 79
Fabbrocini Gabriella	58, 72, 99	Simonetti Stefano	111
Fortugno Luca	108	Stingeni Luca	12, 104, 111
Foti Caterina	12, 50	Terskova Yulia	65
Francalanci Stefano	26	Tsapoga Vasiliki	6
Gallo Lucia	68	Vanni Emilia	26, 30
Giorgini Simonetta	12	Vena Gino Antonio	6, 41
Giusti Francesca	12		

**Indice analitico del volume 61 (2007)**

Abitudini di vita	99	Lepidotterismo	91
Acqua	41	Loxosceles rufescens	108
Alcol	99	Metalli	50
Allergeni aerotrasmessi	91	Micobatteri non tubercolari	111
Allergia crociata	18	<i>Mycobacterium chelonae</i>	111
Ambiente	33, 99	Nichel	50
Ambiente indoor	108	Orticaria acquagenica	41
Appraisal	72	Orticaria cronica	6
Balsamo del Perù	12	Orticaria da contatto	91
Beta-bloccanti	18	Patch test	12, 18, 23
Bias	72	Pesticidi	50
Cefixima	104	Piperacillina	65
Cellule dendritiche	1	Polifenoli	68
Cellule di Langerhans	1	Processionaria del pino	91
Cellule T effettrici-memoria	1	Prodotti oftalmici	18
Chance	72	Profumi	12, 50, 86
Ciclosporina A	6	Prurito	33
Conservanti	86	Prurito acquagenico	41
Contaminazione ambientale	111	Psoriasi	99
Cosmetici	50, 58, 86	Psoriasi pustolosa	65
Criteri di gravità	36	Pustolosi esantematica acuta generalizzata	65
Cute sensibile	58, 68	Ragno	108
Dermatite da contatto	12, 18	Reazioni avverse a farmaci	23, 65, 104, 111
Dermatite da contatto disidrosiforme	30	Resina poliestere	26
Dermatite da contatto professionale	26	Sartani	99
Dermatite atopica	36	Scale di misurazione	36
Dermo-ipodermite suppurativa	111	Scoring system	36
Detergenti	33	Sensibilità dei test cutanei	23
Dietiltiourea	30	Sensibilizzazione attiva	26
Dispositivi di protezione individuale	30	SIDAPA	79
DRESS	104	Specificità dei test cutanei	23
Eczema cheratosico	26	Storia della dermatologia allergologica	79
Erucismo	91	Studi clinici	72
Eruzioni pustolose	65	Tazobactam	65
Falegname	26	Tensioattivi	50
Fisiologia della cute	33	Terapia	6, 41
Fumo di sigaretta	99	Test d'uso	18
GIRDCA	79	Test intradermico	104
Gomma	30	TEWL	68
Idratazione	68	<i>Thaumetopoea pityocampa</i> Schiff	91
Impurezze dei cosmetici	50	Tiuramici	30
Ingredienti dei cosmetici	86	Xerosi	33
Isoflavoni	68		

www.unipg.it

11 facoltà  
29 dipartimenti  
37 centri di  
ricerca  
1308 la fondazione  
dello *Studium generale*

7  
1308 2008  
Centenario  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI PERUGIA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI PERUGIA

# L'Università nel cuore d'Italia

Un Ateneo dai grandi numeri nel prestigio, nelle opportunità culturali e scientifiche che offre ai propri studenti. È questa la particolarità che fa dell'Università degli Studi di Perugia, fondata nel **1308**, un'Istituzione unica nel panorama nazionale. Come unico è l'ambiente nel quale vivono gli studenti: Umbria, regione "campus", garantisce infatti condizioni di studio e opportunità di svago difficili da riscontrare altrove. Queste sono le ragioni che hanno convinto oltre **34.000** studenti a scegliere l'Ateneo di Perugia: i corsi di studio e le attività scientifiche delle sue **11** Facoltà, **29** Dipartimenti e **37** Centri di Ricerca.

Un Ateneo per grandi aspettative

# verunec

15g + 15g/100 g collodio

Per un  
trattamento  
pratico ed efficace  
delle verruche



\*non contiene colofonia

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:** VERUNEC 15 g + 15 g/100 g collodio

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** 100 g di collodio contengono:  
Principi Attivi: ACIDO SALICILICO 15 g, ACIDO LATTICO 15 g

**3. FORMA FARMACEUTICA:** Collodio

**4. INFORMAZIONI CLINICHE:**

**4.1 Indicazioni terapeutiche:**

Trattamento di verruche volgari, plantari, a mosaico; calli e duri.

**4.2 Posologia e modalità di somministrazione:**

Applicare due volte al giorno (mattino e sera), mediante l'apposita spatolina, un piccolo quantitativo di prodotto sulla zona interessata.

Far evaporare per qualche minuto.

VERUNEC lascia una pellicola protettiva che non necessita di particolari attenzioni ed è facilmente asportabile all'atto delle successive applicazioni.

Si consiglia, prima di procedere all'impiego del prodotto, di bagnare la zona di applicazione per circa 5 minuti in acqua calda e, di tanto in tanto (2-3 volte la settimana), di strofinarla con pietra o limetta abrasiva.

Il trattamento va continuato fino a completa asportazione della callosità.

Non superare le dosi consigliate.

**4.3 Controindicazioni:**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

VERUNEC non dovrebbe venire utilizzato dai diabetici o da pazienti con compromissione della circolazione sanguigna.

VERUNEC come tutti i prodotti ad alto contenuto di acido salicilico non va applicato sul viso e sulla zona anogenitale.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso:**

Il prodotto non deve essere applicato su: verruche seborroiche, verruche del viso, condilomi, nevi cutanei.

Evitare il contatto con gli occhi e le mucose.

Qualora il prodotto dovesse venire versato negli occhi o sulle mucose, lavare con acqua, rimuovere il collodio precipitato e lavare ancora con acqua per 15 minuti.

Evitare l'applicazione sulla cute normale circostante alla callosità.

Il prodotto è solo per uso esterno.

L'uso, specie prolungato, dei prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso interrompere il trattamento e consultare il medico per istituire una idonea terapia.

Non ingerire. In caso di ingestione accidentale del prodotto consultare immediatamente un medico.

Il prodotto non deve essere impiegato per prevenire la formazione delle verruche. Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Non usare per trattamenti prolungati; dopo breve periodo di trattamento senza risultati apprezzabili consultare il medico.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere:**

Evitare l'uso contemporaneo di altri cheratolitici per non aumentare l'azione caustica delle sostanze attive.

**4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento:**

La sicurezza d'uso in gravidanza non è stata accertata, pertanto il prodotto deve essere utilizzato solo in caso di effettiva necessità e sotto il controllo del medico.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari:**

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

**4.8 Effetti indesiderati:**

E' possibile il verificarsi di irritazione localizzata se il prodotto viene applicato sulla cute circostante alla formazione ipercheratosica.

Normalmente l'irritazione dovrebbe venire controllata dalla temporanea sospensione e dall'applicazione del prodotto solo sulla zona interessata, quando il trattamento viene ripreso.

**4.9 Sovradosaggio:**

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio. Tuttavia in caso di applicazione di una dose eccessiva di prodotto lavare immediatamente e accuratamente con acqua e consultare il medico.

**5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE:**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche:**

L'Acido Salicilico è un farmaco irritante per mucosa gastrica e tessuti e può essere usato esclusivamente per via topica.

E' un efficace cheratolitico ampiamente utilizzato, produce desquamazione e distruzione dell'epitelio solubilizzando il cemento intercellulare dello strato corneo. Ha anche proprietà fungicide.

L'Acido Lattico interviene sul processo di cheratinizzazione riducendo la ipercheratosi; essendo inoltre caustico determina la distruzione del tessuto ipercheratosico.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche:**

Si tratta di preparato per uso topico, da impiegare su superfici cutanee di dimensioni molto limitate. Nelle normali condizioni d'uso in pazienti affetti da verruche l'assorbimento percutaneo dei componenti è del tutto trascurabile.

**5.3 Dati preclinici sulla sicurezza:**

Per l'Acido Salicilico la DL50 nel coniglio è di 1,3 g/kg per os.

La dose letale minima è di 15 g.

Per l'Acido Lattico la DL50 è di 3,73 g/kg per via orale nel ratto.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:**

**6.1 Elenco degli eccipienti:**

Urea, glicerina, collodio elastico USP (composto da canfora, olio di ricino, pirossilina, etere etilico, alcool etilico).

**6.2 Incompatibilità:**

L'Acido Salicilico è incompatibile con: sali di ferro, nitrito di etile soluzione alcoolica, acetato di piombo, iodio.

L'Acido Lattico è incompatibile con: agenti ossidanti, ioduri, acido nitrico, albumina.

**6.3 Validità:** Due anni.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione:**

Il prodotto è infiammabile, conservare il flacone ben chiuso e al riparo da fiamme o fonti di calore.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore:**

Flacone in vetro da 10 g con tappo con applicatore

**6.6 Istruzioni per l'uso:** Nessuna in particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:**

SAVOMA MEDICINALI S.p.A. - Via Baganza N.2/A - 43100 PARMA

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:**

Codice: 034603011

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O RINNOVO:** 13 maggio 2005

**10. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DEL MINISTERO DELLA SALUTE:**

15 Dicembre 1999



Laboratori Farmaceutici  
**SAVOMA MEDICINALI** SpA

Parma

**SPECIALITÀ SAME IN DERMATOLOGIA**