

# Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 62, NUMERO 2, MAGGIO-AGOSTO 2008

DIRETTORE: PAOLO LISI



Monte Meru Editrice

# BARIEDERM<sup>®</sup> CREMA

## Isolante e riparatrice

Per la cute esposta ad irritazioni,  
attriti, aggressioni chimiche

BARIEDERM  
L'unica gamma di prodotti ad effetto 'barriera' indicata per le dermatiti da contatto, che agisce a 2 livelli: isolando in superficie, in modo non occlusivo, grazie al Poly-2p<sup>®</sup> (brevetto Uriage) e riparando in profondità.

**URIAGE**  
EAU THERMALE

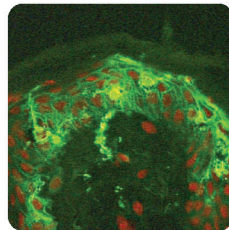
Source de Soins

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES  
D'URIAGE ITALIA

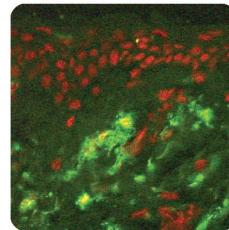
[www.labo-uriage.com](http://www.labo-uriage.com)

EFFETTO ISOLANTE DIMOSTRATO  
VERSO ALLERGENI DA CONTATTO

CONTROLLO

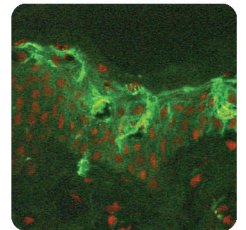


NICHEL 0,1%



Le cellule di Langerhans  
migrano verso il derma

BARIEDERM CREMA  
NICHEL 0,1%



Le cellule di Langerhans  
restano localizzate  
nell'epidermide



Bariederm Unguento  
40 g

Bariederm Lèvres  
15 ml

Bariederm Crema  
75 ml

Senza profumo - Texture invisibile - Resistente all'acqua



# crema viso Anti Età

## Efficacia e sicurezza finalmente insieme



### Il primo trattamento anti age con tecnologia NoAll

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

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

#### ▶ STRATO CORNEO

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

#### ▶ EPIDERMIDE

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

#### ▶ STRATO DERMICO

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

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

**Notizie amministrative****Abbonamenti 2008**

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

#### **Co-Direttori**

Paolo Lisi (Perugia)  
Luca Stingeni (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**

Katharina Hansel (Perugia)

#### **Segreteria di redazione**

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)

#### **Pubblicità**

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare  
nell'agosto 2008  
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 venerologica,  
Policlinico Monteluce, 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. E' necessario citarle nel testo senza abbreviazioni e con numeri romani (es.: tabella I). Tutte le illustrazioni (grafici, disegni, schemi e fotografie) sono considerate figure e devono essere contraddistinte progressivamente con numeri arabi (es.: figura 1). Le dimensioni consigliate sono: cm 8 (base) x 5 o 10 (altezza); dimensioni diverse vanno calcolate in proporzione. Sul retro di ciascuna figura devono essere indicati, oltre il numero progressivo, il cognome del primo Autore, il titolo dell'articolo, il lato alto. Ogni figura deve essere corredata da una didascalia. Le figure vanno separate dal testo e le didascalie riportate su un foglio a parte. Nelle didascalie delle foto istologiche, indicare metodo di colorazione e ingrandimenti.

**Disegni e fotografie**

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

**Bibliografia**

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

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

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

Esempi:

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 Dermatitis* 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

Il rischio ambientale da radiazioni ultraviolette: dalla esposizione solare alla fotocarcinogenesi <i>Giuseppe De Panfilis, Elena Tognetti, Carla Antonella Pepe e Chiara Cortelazzi. . . . .</i>	»	37
Orticaria da agenti infettivi <i>Nicoletta Cassano, Valeria Lattanzi, Nicola Arpaia e Gino Antonio Vena. . . . .</i>	»	45
Patch test: considerazioni pratiche <i>Achille Sertoli, Maria Cristina Acciai, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta e Carlo Carnevali. . . . .</i>	»	52

### Articoli originali

Dermatite allergica da contatto da prodotti oftalmici: metodiche diagnostiche a confronto <i>Monica Corazza, Federica Baldo, Maria Michela Lauriola, Maria Rosaria Zampino e Annarosa Virgili. . . . .</i>	»	60
Potenziale sensibilizzante di alcuni concianti vegetali e di alcune pelli conciate al vegetale <i>Paolo Lisi, Leonardo Bianchi, Caterina Foti, Paolo Pigatto, Fabio Ayala, Massimo Gola, Antonio Cristaudo, Donatella Schena, Rossano Hermes Valsecchi e Luca Stingeni. . . . .</i>	»	65

### Proposte terapeutiche

Efficacia dell'immunoterapia sublinguale in soggetti adulti con dermatite atopica e sensibilizzazione agli acari della polvere: studio prospettico in aperto <i>Gianni Cadario, Antonella Appino e Massimo Milani. . . . .</i>	»	71
---	---	----

### Rubriche

#### ***Dermatoepidemiologia***

Evidence-based-medicine: gerarchia e valutazione delle relazioni statistiche in dermatologia <i>Gabriella Fabbrocini, Maria Mariano, Nunzio Fardella e Sara Cacciapuoti. . . . .</i>	»	75
---	---	----

<b>Notiziario</b> . . . . .	»	78
-----------------------------	---	----

## Contents

### Reviews

Environmental risk linked to ultraviolet radiations: sun rays may trigger photocarcinogenesis <i>Giuseppe De Panfilis, Elena Tognetti, Carla Antonella Pepe and Chiara Cortelazzi. . . . .</i>	»	37
Urticaria due to infectious agents. <i>Nicoletta Cassano, Valeria Lattanzi, Nicola Arpaia and Gino Antonio Vena. . . . .</i>	»	45
Patch test: practical considerations <i>Achille Sertoli, Maria Cristina Acciai, Emilia Vanni, Vincenzo Maria Calabretta and Carlo Carnevali. . . . .</i>	»	52

### Original articles

Allergic contact dermatitis from ophthalmic products: comparison between different diagnostic methods <i>Monica Corazza, Federica Baldo, Maria Michela Lauriola, Maria Rosaria Zampino and Annarosa Virgili . . . . .</i>	»	60
Sensitization potentials of some vegetable tans and vegetable-tanned skins <i>Paolo Lisi, Leonardo Bianchi, Caterina Foti, Paolo Pigatto, Fabio Ayala, Massimo Gola, Antonio Cristaudo, Donatella Schena, Rossano Hermes Valsecchi and Luca Stingeni . . . . .</i>	»	65

### Therapy

Efficacy of sublingual immunotherapy in adult patients with atopic dermatitis sensitized to house dust mite: a pilot study <i>Gianni Cadario, Antonella Appino and Massimo Milani. . . . .</i>	»	71
---	---	----

### Reader's forum

<b><i>Dermatoepidemiology</i></b> Evidence-based-medicine: hierarchy and valuation of statistical relations in dermatology <i>Gabriella Fabbrocini, Maria Mariano, Nunzio Fardella and Sara Cacciapuoti . . . . .</i>	»	75
---	---	----

<b>News and notices. . . . .</b>	»	78
----------------------------------	---	----

## Il rischio ambientale da radiazioni ultraviolette: dalla esposizione solare alla fotocarcinogenesi

Giuseppe De Panfilis, Elena Tognetti, Carla Antonella Pepe e Chiara Cortelazzi

**Riassunto.** Il rischio ambientale legato alle radiazioni ultraviolette (RUV) viene considerato in grado di scatenare una catena di eventi che, a partire dalla esposizione solare, coinvolge la realizzazione di danni del DNA, la successiva insorgenza di mutazioni e lo sviluppo, infine, di tumori cutanei. Dal canto loro, le risposte biologiche cutanee al danno del DNA, intese a prevenire l'insorgenza di mutazioni geniche RUV-indotte, sono rappresentate dall'arresto del ciclo cellulare, dalla riparazione del danno del DNA consentito da tale arresto, dall'apoptosi della cellula irrimediabilmente danneggiata e dalla melanogenesi. Le RUV sono in grado, infine, di favorire la generazione di cellule "T regolatrici" immunosoppressive e pro-tumorali, le quali sono state recentemente riscontrate sia nell'infiltrato di epitelomi cutanei sia, nel nostro laboratorio, nel microambiente del melanoma cutaneo primitivo, nel contesto del quale rivestono un ruolo predittivo della gravità del melanoma medesimo.

**Parole chiave:** radiazioni ultraviolette, danno del DNA, immunosorveglianza, immunosoppressione, fotocarcinogenesi.

**Summary.** *Environmental risk linked to ultraviolet radiations: sun rays may trigger photocarcinogenesis.* Environmental risk linked to ultraviolet radiations (UVRs) is believed to be a major factor promoting the onset of skin cancer. UVRs, in fact, are able to trigger a pathophysiological chain of biological phenomena that starts with sun exposition, cause DNA damage, mutations and at the end skin cancer. On the other hand, UVR-exposed skin is able to develop a series of protective biological mechanisms, which are often capable to avoid the progression of the bio-molecular events involved in the above-mentioned pathophysiological chain. Specifically, DNA damage can be prevented by UVR-induced thickening of the epidermis, pigmentation and anti-oxidant factors. In addition, UVR-induced mutations can be prevented by a series of p-53-dependent changes associated to DNA damage, including the possible cell cycle arrest, the repair of the damaged DNA, and if such a repair is impossible to realize an apoptosis. Even melanogenesis may be viewed in this context, because it can be envisaged as a p53-dependent phenomenon, eventually linked to DNA damage itself. Finally, UVR-mutated cells can be destroyed by a series of mechanisms belonging to the activity of effectors linked to cutaneous immunosurveillance, including the recently described role played by IL-12. UVR, however, are known to be capable to block cutaneous immunosurveillance due to a series of well recognized immunosuppressive activities, including altered presentation of tumoral molecules, release of IL-10 by keratinocytes, conversion within the epidermis of *trans*-urocanic acid into *cis*-urocanic acid. Recently, UVRs were shown to promote a RANKL-mediated activation, sustained by UVR-irradiated keratinocytes, of Langerhans cells, which after such a stimulation they were able to trigger a suppressive T lymphocytic polarization. Such regulatory T cells (Treg), indeed, infiltrate cutaneous cancers, including epithelial cancers and, as shown in our laboratory, primary cutaneous melanoma, in significantly related clinical phases and stages of melanoma itself. Thus, since stage- and phase-related proportions of Treg occur within the melanoma microenvironment, such Treg may suppress *in vivo* the local effector anti-melanoma immune response. For this immunotherapeutic strategies aimed to counteract *in vivo* the action of Treg might have a crucial impact on the design of efficient vaccination protocols to the treatment of melanoma patients. In conclusion, the environmental UVR-linked risk is able not only to trigger damaged DNA and UVR-associated mutations, but also to promote the onset of skin cancer from UVR-mutated skin cells: this last capacity seems strongly related to UVR-triggered development of Treg, that are able to suppress anti-tumoral responses.

**Key words:** ultraviolet radiations, DNA damage, immunosurveillance, immunosuppression, photocarcinogenesis.

## Introduzione

Come è noto, i tumori cutanei costituiscono le neoplasie più frequentemente riscontrabili nella specie umana; d'altro canto, il fattore ambientale legato eziologicamente più di ogni altro all'insorgenza dei tumori della cute è rappresentato, con ogni probabilità, dall'esposizione solare e, in particolare, dalle radiazioni ultraviolette (RUV)<sup>1</sup>. Le RUV, infatti, sono capaci di provocare notevoli alterazioni biologiche a carico di ognuno dei 25 tipi cellulari differenziati riscontrabili nella cute<sup>2,3</sup>. Una protezione inadeguata contro le RUV, inoltre, è ritenuta da alcuni Autori<sup>4</sup> la causa più importante in grado di favorire lo sviluppo di tumori cutanei, sia di natura epiteliale che melanocitaria.

La fotocarcinogenesi, peraltro, è riconducibile a una catena di eventi che, a partenza dalla esposizione solare, coinvolge innanzitutto la realizzazione di danni del DNA, la successiva insorgenza di mutazioni e lo sviluppo, infine, di tumore cutaneo<sup>5</sup>. La cute RUV-irradiata, tuttavia, è in grado di mettere in opera una serie di meccanismi biologici protettivi i quali, volta a volta, possono riuscire ad evitare, ovvero a ritardare, la progressione bio-molecolare che caratterizza la suddetta catena di eventi<sup>6</sup>. La presente rassegna si propone, pertanto, di cercare di riassumere le conoscenze che a tutt'oggi definiscono, da un lato, la catena di eventi biologici sono peculiari della fotocarcinogenesi e, dall'altro, la natura dei meccanismi biologici protettivi, messi in opera dalla cute irradiata e rivolti a contrastare la progressione bio-molecolare che caratterizza lo sviluppo della catena fotocarcinogenetica medesima.

## Dall'esposizione solare al danno del DNA delle cellule epidermiche

Come è noto, il sole emette svariate radiazioni elettromagnetiche che comprendono, tra le altre, le RUV. Queste ultime sono state classicamente suddivise in tre bande, a seconda della lunghezza d'onda: UVA (315-380 nm), UVB (280-315 nm), UVC (190-280 nm). Poiché, tuttavia, la totalità delle radiazioni UVC e la maggioranza di quelle UVB vengono previamente assorbite, soltanto l'1%-10% delle

RUV riscontrabili sulla superficie terrestre risultano essere UVB, mentre più del 90% sono rappresentate da UVA<sup>7</sup>. L'energia delle diverse RUV, d'altra parte, è inversamente correlata con la lunghezza d'onda: per tale ragione le radiazioni UVC sono le più dannose tra le RUV. La possibilità di determinare danni del DNA delle cellule epidermiche, dunque, dipende notevolmente dalla lunghezza d'onda delle rispettive RUV, e la natura del danno provocato dalle UVB risulta diversa da quella del danno causato da UVA<sup>8</sup>.

Per quanto riguarda il danno del DNA di cellule cutanee provocato da UVB, va innanzitutto precisato che ogni cellula contiene molecole fotosensibili, denominate "cromofori", i quali, qualora vengano colpiti da fotoni contenuti nelle RUV, sono in grado di portare gli elettroni a uno stato energetico maggiore. Il DNA, ad esempio, è un cromoforo capace, essendo dotato di basi di struttura aromatica ciclica, di assorbire RUV di corta lunghezza d'onda, quali le radiazioni UVB<sup>9</sup>. Come conseguenza, il danno del DNA indotto da UVB è riconoscibile soprattutto sulla base del riscontro di due gruppi molecolari: dimeri pirimidinici a tipo ciclobutano e alcuni fotoprodotto, i quali sono in grado di provocare legami crociati tra basi del DNA tra loro adiacenti<sup>10</sup>.

Altri cromofori in grado di provocare, sebbene indirettamente, danni del DNA sono quelli che generano specie reattive dell'ossigeno (ROS): tali eventi ossidativi, pur potendo essere indotti anche da UVB, sono riconducibili soprattutto all'attività di UVA sulle cellule epidermiche. Lo "stress" ossidativo da UVA può provocare, in effetti, non soltanto perossidazione lipidica e danni proteici, ma specialmente due tipi di danno del DNA, quali legami crociati DNA-proteina e, soprattutto, "rotture" vere e proprie del DNA<sup>11</sup>. Il meccanismo di realizzazione di tale danno ossidativo UVA-mediato nella cute è stato sufficientemente chiarito negli ultimi anni<sup>12</sup>. Le radiazioni UVA verrebbero, innanzitutto, assorbite da cromofori, in gran parte tuttora non individuati (porfirine? eme?), con conseguente produzione di ROS, prima tra tutte l'anione superossido. Quest'ultimo verrebbe prontamente degradato dalla superossido-dismutasi e dalla reduttasi tioredossinica, con formazione di perossido di idrogeno: questo, essendo a sua volta in grado di provocare ulteriori danni ossidativi,

sarebbe convertito a acqua e ossigeno molecolare dalle catalasi. D'altra parte, le radiazioni UVA provocherebbero, parallelamente alla formazione di ROS, anche attivazione di sintasi dell'ossido nitrico, le quali sarebbero in grado di liberare, a partenza dalla l-arginina, ossido nitrico. Quest'ultimo, interagendo col superossido, determinerebbe formazione di perossinitrito (già in equilibrio con l'acido perossinitroso): sarebbe proprio il perossinitrito a provocare i suddetti danni del DNA riferibili a "stress ossidativo"<sup>12-14</sup>.

### **Meccanismi biologici protettivi contro l'insorgenza del danno del DNA**

La cute è in grado di mettere in atto, in seguito all'esposizione solare, almeno tre meccanismi biologici protettivi, finalizzati ad evitare l'insorgenza dei danni, a cui si è accennato qui sopra, a carico del DNA. E' particolarmente interessante rilevare, a questo riguardo, che tali meccanismi sono indotti proprio dalle RUV, rappresentando dunque preziosi sistemi "automatici" di compenso biologico nei riguardi delle alterazioni provocate dalla medesima esposizione solare<sup>6</sup>.

#### *Ispessimento dell'epidermide*

Le RUV sono in grado, innanzitutto, di favorire la proliferazione dei cheratinociti, la quale determina un ispessimento dell'epidermide; questo, in particolare attraverso l'ipercheratosi, può rappresentare una barriera fisica di qualche utilità allo scopo di ridurre la quantità di UVB in grado di raggiungere gli strati più profondi dell'epidermide medesima<sup>15</sup>. Le RUV, in special modo, sono in grado di attivare i recettori del fattore di crescita epidermico (EGFR), in seguito all'inattivazione, mediata dalle ROS, delle tirosina-fosfatasi citoplasmatiche, le quali bloccano in assenza di RUV la fosforilazione di EGFR<sup>16</sup>. A sua volta, EGFR attivato è responsabile dell'attivazione di alcune chinasi, quali ERK, p38 e JNK, le quali sono in grado di favorire la divisione dei cheratinociti irradiati<sup>17</sup>, e dunque l'ispessimento dell'epidermide.

#### *Pigmentazione*

Il cosiddetto "micrombrello melaninico", che ricopre il nucleo dei cheratinociti dopo esposizione a RUV, è in grado di ridurre l'insorgenza di danno del DNA<sup>6</sup>. A questo riguardo, le RUV sono capaci di provocare una vera e

propria redistribuzione dei melanosomi nel contesto del citoplasma dei cheratinociti, e la cosiddetta "dineina" è stata riconosciuta quale il vero "motore" responsabile del trasporto dei melanofagolisosomi all'interno dei cheratinociti<sup>18</sup>.

#### *Fattori antiossidanti*

Un ruolo notevole nel prevenire lo sviluppo dei danni del DNA viene sempre più riconosciuto ai fattori antiossidanti. Nella carcinogenesi sperimentale indotta dalle RUV, infatti, tutti gli stadi del processo carcinogenetico, quali "iniziazione", "promozione" e "progressione" tumorale, possono essere inibiti da fattori antiossidanti<sup>19</sup>. Ancora più interessante può essere giudicata la recente dimostrazione che animali da esperimento privi di melanociti non sono in grado di sviluppare, in seguito a irradiazione UVB, risposte trascrizionali utili a rispondere allo stress ossidativo, a dimostrazione del fatto che i melanociti "pigmentati" sono in grado di sostenere le difese cutanee contro lo stress ossidativo genotossico<sup>1</sup>.

### **Risposte biologiche al danno del DNA, intese a prevenire l'insorgenza di mutazioni geniche**

Qualora i meccanismi biologici, appena descritti, messi in atto dalla cute RUV-irradiata allo scopo di prevenire l'insorgenza del danno del DNA, si mostrino incapaci, ovvero insufficienti a esercitare tale prevenzione, può realizzarsi il danno del DNA, secondo le modalità bio-molecolari riassunte più sopra. Una volta realizzatosi tale danno del DNA, tuttavia, la cute irradiata è in grado di mettere in atto un'ulteriore serie di risposte biologiche, le quali hanno lo scopo ultimo di evitare che al danno del DNA consegua l'insorgenza di vere e proprie mutazioni geniche. Tali risposte biologiche al danno del DNA sono mediate da una rete, strettamente controllata, di vie molecolari: ci limiteremo qui a riassumere sinteticamente i meccanismi di azione di quelle vie che coinvolgono il gene "soppressore tumorale" p53<sup>6</sup>, le quali non soltanto sono state studiate più di altre, ma si dimostrano, soprattutto, particolarmente utili nel prevenire l'insorgenza di mutazioni.

Il fattore p53 è in grado di determinare il destino della cellula sulla base della gravità del danno del suo DNA. Esso può, ad esempio, bloccare la progressione del ciclo cellulare

e consentire, in tal modo, la riparazione del danno. In caso, al contrario, di danno esteso e grave, p53 può indurre l'apoptosi cellulare. Il fattore p53 esercita, inoltre, un ruolo di importanza anche nel processo di melanogenesi. In tutte le suddette funzioni, p53 agisce soprattutto quale fattore di trascrizione, in quanto è in grado di regolare, per l'appunto, l'espressione dei geni che controllano il ciclo cellulare, la riparazione del DNA, l'apoptosi e la melanogenesi<sup>20</sup>.

#### *Arresto del ciclo cellulare*

L'arresto del ciclo cellulare in fase G1/S, innanzitutto, impedisce alla cellula di replicare il DNA danneggiato, replicazione potenzialmente in grado di provocare mutazioni<sup>21</sup>. In particolare, l'accumulo della proteina p53 attivata induce l'arresto del ciclo cellulare in fase G1, con conseguente possibilità di riparare il danno del DNA prima della sua replicazione in fase S. Più specificamente, la proteina p21/WAF1/CIP1 sarebbe in grado di mediare l'arresto del ciclo cellulare in quanto capace di legarsi e inattivare i complessi ciclina D/cdk4, ciclina D/cdk6 e ciclina E/cdk2: quest'ultimo complesso, in particolare, sarebbe essenziale per la replicazione del DNA<sup>22</sup>.

#### *Riparazione del danno del DNA*

La proteina p53 è coinvolta anche nella riparazione del danno del DNA, attraverso due meccanismi opposti: 1. un meccanismo "classico", nel quale la p53 favorisce la riparazione; 2. un meccanismo di sintesi "translesionale" del DNA, nel quale la p53 paradossalmente inibisce tale sintesi.

1. La proteina p53 favorisce, innanzitutto, il riconoscimento del danno del DNA, attraverso la "transattivazione" di due prodotti genici "associati allo xeroderma pigmentoso", quali p48XPE e XPC<sup>23</sup>. Successivamente, la proteina p53 "sopra-regola" una terza proteina, denominata GADD45, la quale è in grado di legarsi al DNA danneggiato dalle RUV<sup>24</sup>. Una volta individuato e "legato" il tratto di DNA da riparare, il processo si realizza attraverso la operatività di diversi enzimi, i quali agiscono in rapida successione: la endonucleasi "taglia" il dimero pirimidinico, la esonucleasi lo elimina, la DNA-polimerasi sintetizza il tratto molecolare "di ricambio", la DNA-ligasi opera l'applicazione di quest'ultimo alla catena mo-

lecolare originaria<sup>25</sup>.

2. La DNA-polimerasi  $\eta$  è una DNA-polimerasi "translesionale", specializzata nel "bypassare" i fotoprodotto del DNA. Essa viene "sottoregolata" dall'attivazione, RUV-indotta, della proteina p53, la quale manterrebbe una scarsa attività mutagenica al prezzo di un ridotto "by-passaggio" del danno<sup>26</sup>.

#### *Apoptosi*

Se il danno UVB-indotto è eccessivo, la proteina p53 può provocare la apoptosi della cellula irradiata, allo scopo di evitare la sopravvivenza di cellule che potrebbero provocare lo sviluppo di cloni cellulari portatori di mutazioni UVB-indotte<sup>27</sup>. In particolare, i "bersagli di trascrizione" della p53 in grado di promuovere l'apoptosi UVB-indotta sono numerosi: tra questi, quelli più importanti funzionalmente sarebbero le proteine Bax, PUMA, Noxa, AIP1 e PIGA. Tali proteine sarebbero in grado, infatti, di legarsi alla proteina Bcl2 e favorirne la localizzazione mitocondriale, con conseguente liberazione di citocromo c e finale realizzazione di apoptosi; la proteina p53 sarebbe, inoltre, capace di provocare una rapida distruzione dei mitocondri mediante la "sopra-regolazione" di fattori "mortalità", quali Fas, DR5 e PIDD<sup>20,28</sup>.

Va sottolineato infine che, contrariamente alle radiazioni UVB, le UVA indurrebbero soltanto una risposta protettiva molto debole al danno del DNA, in quanto associata a una attivazione della p53 soltanto modesta<sup>6,29</sup>. A questo riguardo, l'entità dell'apoptosi provocata dalle sole UVB in un modello sperimentale risultò inferiore quando alle UVB furono aggiunte le UVA<sup>30</sup>. Gli Autori interpretarono tale dato nel senso che le UVA sarebbero state in grado di provocare un minore danno del DNA rispetto alle UVB e dunque, prevedibilmente, un diminuito rischio di sviluppo tumorale<sup>30</sup>; un'opposta interpretazione, al contrario, ritiene probabile che la relativa inibizione, UVA-indotta, dell'apoptosi delle cellule danneggiate provocherebbe un aumento del numero delle mutazioni e, dunque, un aumentato rischio di sviluppo tumorale<sup>6</sup>.

#### *Melanogenesi*

Anche nel processo di melanogenesi conseguente al danno del DNA<sup>31</sup> risulta coinvolta la proteina p53, in quanto il danno del DNA che

attiva p53 è in grado di stimolare l'espressione della tirosinasi e la melanogenesi<sup>32</sup>. Questi dati iniziali possono essere, a nostro parere, supportati dalla recente dimostrazione<sup>1</sup> che le RUV inducono la liberazione dell'ormone "α che stimola i melanociti" (αMSH) da parte dei cheratinociti, con conseguente attivazione del recettore MC1R espresso dai melanociti<sup>33</sup> e successiva formazione di melanina: tale induzione di αMSH e MC1R da parte delle RUV, infatti, è direttamente controllata dalla proteina p53, in quanto p53 modula l'attività trascrizionale dei promotori di αMSH in seguito a stimolazione UV<sup>34</sup>. E' dunque possibile ritenere che tale meccanismo melanogenetico provocato dalle RUV sia analogo, in quanto p53-mediato, a quello che favorisce la melanogenesi in seguito a insorgenza di danno del DNA provocato, ovvero non provocato, dalle RUV<sup>34</sup>. Appare interessante sottolineare, a questo riguardo, che non soltanto il danno del DNA, ma anche le molecole coinvolte nella riparazione del DNA sono in grado di favorire la melanogenesi<sup>35</sup>: è stato perfino proposto che, considerando che la melanogenesi è favorita dai danni del DNA e dalla medesima riparazione di tali danni, essa possa essere considerata addirittura un marcatore biologico della capacità di riparazione del DNA, e dunque un fattore molto importante nella prevenzione dei tumori cutanei<sup>35</sup>: paradossalmente e "ironicamente", è stato autorevolmente affermato di recente, "ciò che sembrerebbe proteggere meglio contro il melanoma può essere un'abbronzatura solare intensa"<sup>36</sup>. E' tuttavia doveroso sottolineare che, qualora il danno del DNA indotto da RUV diventi sempre più grave, diventa sempre più probabile l'insorgenza di mutazioni geniche RUV-indotte<sup>6</sup>.

### Dalle mutazioni al tumore cutaneo

Qualora le risposte biologiche al danno del DNA, qui sopra discusse, non fossero in grado di evitare la sopravvivenza di cellule portatrici di massiccio danno del DNA, si renderebbe possibile l'insorgenza, a carico di tali cellule, di mutazioni RUV-indotte<sup>6</sup>. Per quanto riguarda, innanzitutto, la mutagenesi UVB-indotta in corrispondenza della sede molecolare dei CPD, questa è rappresentata, al meglio delle conoscenze attuali, soprattutto dalla formazio-

ne di transizioni da citosina (C) a timina (T)<sup>37</sup>. Al contrario, le radiazioni UVA non sarebbero in grado di indurre in maniera significativa transizioni da C a T, né mutazioni da CC a TT, le quali potrebbero dunque essere considerate specifiche della mutagenesi da UVB<sup>37</sup>. Più recentemente, sono stati individuati veri e propri "spettri di mutazioni" indotte da UVB e, rispettivamente, da UVA, relativi alle cellule della cute umana normale<sup>29</sup>.

In ogni caso, sebbene alcuni Autori sottolineino il fatto che i bersagli molecolari specifici del melanoma fotoindotto rimangono tuttora misteriosi<sup>38</sup>, le mutazioni del gene p53 rappresenterebbero, al contrario, un vero e proprio "marcatore" per la maggioranza degli epitelomi spinocellulari fotoindotti<sup>39</sup>. Già una settimana dopo l'inizio dell'irradiazione cronica con RUV dell'animale da esperimento, infatti, venivano riscontrate le prime mutazioni del gene p53, la frequenza delle quali raggiungeva il 90% nel giro di 4-6 settimane; parallelamente, a meno di 8 settimane dall'insorgenza di tali mutazioni, era possibile notare la comparsa di tumori epiteliali della cute<sup>28</sup>. D'altra parte, modernamente viene ritenuto che, una volta realizzatesi tali mutazioni geniche, la maggioranza delle cellule mutate possano essere, prima di riuscire eventualmente a provocare l'insorgenza di un vero e proprio tumore cutaneo, rimosse ad opera dei meccanismi legati all'immunosorveglianza cutanea<sup>6</sup>, secondo quanto viene discusso qui di seguito.

### Meccanismi biologici in grado di eliminare le cellule mutate: l'immunosorveglianza cutanea antitumorale

L'eventuale insorgenza, con partenza dalle cellule cutanee RUV-irradiate mutate, del tumore della cute è senza dubbio controllata dal sistema immunitario<sup>40</sup>, attraverso i diversi meccanismi messi in campo dalla immunosorveglianza cutanea (argomento rivisto in<sup>41,42</sup>). Ciò è stato sostenuto, innanzitutto, sulla base dell'osservazione clinica relativa alla comparsa di un numero di tumori cutanei maggiore in soggetti immunodepressi rispetto ai soggetti non immunodepressi<sup>43</sup>. D'altra parte, la crescita di tumori, in modelli sperimentali di fotocarcinogenesi, viene regolata ad opera di risposte immunologiche mediate da cellule T<sup>44</sup>.

Per di più, i tumori cutanei indotti da RUV nel topo risultano essere immunogenici: mentre, infatti, essi vengono rigettati dopo essere stati trapiantati in un ospite non immunodepresso<sup>45</sup>, vengono invece accettati e si sviluppano qualora l'ospite sia immunodepresso<sup>46</sup>.

I meccanismi immunobiologici e molecolari messi in campo dall'immunosorveglianza cutanea<sup>47</sup> contro lo sviluppo di cellule cutanee RUV-mutate potenzialmente carcinogenetiche sono stati largamente studiati e descritti in numerose rassegne, alcune delle quali curate da noi stessi nelle pagine di questa Rivista<sup>48,49</sup>; inoltre, una loro dettagliata disamina prescinde dagli scopi della presente rassegna. Può essere tuttavia interessante sottolineare, in quanto dimostrato di recente, il ruolo giocato da una tra le citochine modernamente ritenute più attive nel sostenere l'immunosorveglianza cutanea antitumorale, quale la interleuchina (IL)-12. La deficienza di IL-12, infatti, è stata riscontrata in grado di aumentare il rischio d'insorgenza dei tumori cutanei indotti da RUV<sup>50,51</sup>: la IL-12 contribuirebbe, in particolare, alla protezione della cute nei confronti della fotocarcinogenesi attraverso la sua capacità di favorire la riparazione del DNA<sup>52</sup>.

### **Meccanismi RUV-indotti in grado di bloccare l'immunosorveglianza cutanea antitumorale**

Come riportato nel paragrafo precedente, l'immunosorveglianza cutanea gioca un ruolo importante nella prevenzione dell'insorgenza, a partire dalle cellule mutate in seguito a esposizione RUV, di un tumore cutaneo: le medesime RUV tuttavia, riescono anche a inibire la stessa immunosorveglianza cutanea, giocando dunque un ruolo decisivo nell'insorgenza delle neoplasie della cute<sup>53</sup>. E' ormai accertato, infatti, che il danno del DNA indotto da UVB è uno dei fattori molecolari più importanti in grado di provocare l'immunosoppressione mediata da RUV<sup>54</sup>. Quest'ultima è peraltro riferibile, classicamente, a tre noti effetti RUV-indotti: (a) le RUV alterano notevolmente la presentazione di molecole tumorali da parte delle cellule presentanti l'antigene, in quanto sopprimono l'espressione di molecole MHC di classe II e di molecole costimolatrici; (b) le RUV stimolano i cheratinociti a liberare citochine quali IL-10

e TNF- $\alpha$ , ritenute da alcuni autori responsabili di provocare immunosoppressione anche sistemica; (c) le RUV convertono nell'epidermide l'acido *trans*-urocanico in acido *cis*-urocanico, il quale è in grado di esercitare effetti immunosoppressivi<sup>55</sup>. E' inoltre possibile, a nostro parere, che le RUV provochino alterazioni a carico dei meccanismi molecolari preposti per la citolisi di cellule epidermiche RUV-mutate operata da cellule T citolitiche<sup>56</sup>, e/o a carico di quelli operativi nel suicidio cellulare di tali cellule epidermiche RUV-mutate<sup>57</sup>.

L'effetto immunosoppressivo più importante determinato dalle RUV, tuttavia, riguarda probabilmente la loro capacità di generare cellule ad attività soppressiva: la tolleranza aptene-specifica indotta dalle RUV è stata infatti, già originariamente, dimostrata essere mediata dalla generazione di cellule T dotate di attività inibitrice/soppressiva<sup>58,59</sup>. Tale classica osservazione, peraltro, è stata recentemente supportata dalla dimostrazione che le RUV riescono a sopraregolare l'espressione, da parte dei cheratinociti, di un ligando di attivazione (RANKL), capace di stimolare le cellule di Langerhans (RANK-positive) a favorire la polarizzazione delle cellule T vergini in senso soppressivo/regolatorio: ne conseguirebbe un'espansione preferenziale di cellule T regolatrici (Treg), in grado di esprimere il fenotipo CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>, funzionalmente capaci di sopprimere risposte immunitarie fisiologiche e patologiche<sup>60</sup>. In maniera ancor più interessante, il blocco sperimentale di tali cellule Treg è risultato in grado di indurre protezione immunitaria contro lo sviluppo di tumori cutanei RUV-indotti nella cute dell'animale da esperimento: da alcuni Autori<sup>40</sup> è stato ritenuto, pertanto, che la fotocarcinogenesi sia in gran parte riferibile all'attività funzionale di queste cellule Treg.

Nell'uomo è stato recentemente dimostrato, d'altra parte, che nell'infiltrato dell'epitelioma basocellulare si riscontrano cellule T FOXP3<sup>+</sup> nel contesto di un microambiente prevalentemente Th2<sup>+</sup><sup>61</sup>. Nell'infiltrato del melanoma primario cutaneo, inoltre, si riscontra una popolazione CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup><sup>62</sup>, la quale, sebbene risulti meno rappresentata nelle aree circostanti il tumore<sup>63</sup>, è in grado di rivestire un importante ruolo funzionale, in quanto è predittiva sia di eventuali recidive locali<sup>64</sup>, sia della gravità clinica del melanoma mede-

simo<sup>62</sup>. Appare ormai chiaro, in definitiva che, a tutt'oggi, diversi meccanismi RUV-indotti sembrano in grado di bloccare l'immunosorveglianza cutanea anti-tumorale: tra questi, il più moderno e probabilmente anche il più importante, pare essere rappresentato dalla generazione, RUV-indotta, di una popolazione di cellule Treg riconosciute in grado di bloccare la risposta immunitaria anti-tumorale e di favorire, dunque, lo sviluppo del tumore cutaneo.

## Conclusioni

La fotocarcinogenesi rappresenta il risultato di una catena di eventi biologici, innescata dalle esposizioni alle RUV, la quale coinvolge danni del DNA e successive mutazioni geniche. Le RUV (in particolare quelle UVA) sono in grado, infatti, di provocare una serie di risposte ossidative nella cute, che comprendono la produzione di specie reattive ossidate e azotate. Le conseguenze della deplezione dei meccanismi protettivi antiossidanti naturali sono rappresentate dalla comparsa di effetti biologici deleteri, quali perdita di energia nella cute, mutazioni geniche, fatti infiammatori, immunosoppressione. Le RUV (in particolare quelle UVB), d'altra parte, possono provocare mutazioni di parecchi geni coinvolti nello sviluppo di segnali relativi all'oncosoppressione, all'oncogenesi e al controllo del ciclo cellulare: le RUV, inoltre, sono in grado di perpetuare tali segnali, con successiva perdita del controllo della crescita cellulare di cheratinociti e melanociti, e conseguente sviluppo di tumori cutanei.

Da ultimo, è doveroso sottolineare come il rischio ambientale da RUV sia in grado non soltanto di provocare danni del DNA nonché mutazioni RUV-indotte, ma riesca anche a bloccare l'immunosorveglianza virtualmente deputata ad impedire l'insorgenza del tumore a partenza dalle cellule mutate: tale capacità, recentemente dimostrata, appare legata soprattutto allo sviluppo, UVR-indotto, di una popolazione di cellule Treg che sopprime la risposta effettrice anti-tumorale. Appare evidente, pertanto, che il disegno della moderna terapia volta a combattere le neoplasie cutanee dovrà tenere conto, nel prossimo futuro, dell'opportunità di bloccare lo sviluppo

e/o l'operatività di tale cruciale popolazione cellulare.

**Ringraziamenti:** gli autori ringraziano la Sig.ra Rosy Gandolfi per la preziosa attività in campo informatico.

## Bibliografia

1. April CS, Barsh GS. Distinct pigmentary and melanocortin 1 receptor-dependent components of cutaneous defence against ultraviolet radiation. *Plos Genet* 2007; 3: 9.
2. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 191.
3. Norval M. The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 108.
4. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 937.
5. Rüniger TM, Kotas M, Poot M, et al. Reduced joining of DNA ends correlates with chromosomal instability in three melanoma cell lines. *Tumour Biol* 2003; 24: 100.
6. Rüniger TM. How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2103.
7. Tyrrel RM. The molecular and cellular pathology of solar ultraviolet radiation. *Mol Aspects Med* 1994; 15: 1.
8. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, et al. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1.
9. de Grujil FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 19.
10. Ravanat JL, Douky T, Cadet J. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 88.
11. Kielbassa C, Roza L, Epe B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* 1997; 18: 811.
12. Halliday GM. Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutat Res* 2005; 571: 107.
13. Moysan A, Clementlacroix P, Michel L, et al. Effect of ultraviolet and antioxidant defense in cultured fibroblasts and keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995; 11: 192.
14. Villiotou V, Deliconstantinos G. Nitric oxide, peroxy nitrite and nitroso-compounds formation by ultraviolet A (UVA) irradiated human squamous cell carcinoma: potential role of nitric oxide in cancer prognosis. *Anticancer Res* 1995; 15: 931.
15. El-Abaseri TB, Hansen LA. EGFR activation and ultraviolet light-induced skin carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol* 2007; 3: 97939.
16. Xu Y, Shao Y, Voorhees JJ, et al. Oxidative inhibition of receptor-type protein-tyrosine phosphatase  $\kappa$  by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes. *J Biol Chem* 2006; 15: 281.
17. El-Abaseri TB, Putta S, Hansen LA. Ultraviolet irradiation induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia through the activation of the epidermal growth factor receptor. *Carcinogenesis* 2006; 27: 225.
18. Scott G. Photo protection begins at the cellular level: microparasols on the job. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 8.
19. Pinnel SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 1.
20. Latonen L, Laiho M. Cellular UV damage responses-

- functions of tumor suppressor p53. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1755: 71.
21. Decraene D, Agostinis P, Pupe A, et al. Acute response of human skin to solar radiation: regulation and function of the p53 protein. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 78.
  22. Duli V, Kaufmann WK, Wilson SJ, et al. p53-dependent inhibition of cyclin-dependent kinase activities in human fibroblasts during radiation-induced G1 arrest. *Cell* 1994; 76: 1013.
  23. Amundson SA, Patterson A, Do KT, et al. A nucleotide excision repair master-switch: p53 regulated coordinate induction of global genomic repair genes. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 145.
  24. Carrier F, Georgel PT, Pourquier P, et al. Gadd45, a p53-responsive stress protein, modifies DNA accessibility on damaged chromatin. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1673.
  25. Pawsey SA, Magnus IA, Ramsay CA, et al. Clinical, genetic and DNA repair studies on a consecutive series of patients with xeroderma pigmentosum. *Quart J Med* 1979; 48: 179.
  26. Avkin S, Sevilya Z, Toubé L, et al. p53 and p21 regulate error-prone DNA repair to yield a lower mutation load. *Mol Cell* 2006; 22: 407.
  27. Yonish-Rouach E, Reznitznitsky D, Lotem J, et al. Wild type p53 induces apoptosis of myeloid leukemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature* 1991; 352: 345.
  28. Melnikova VO, Ananthaswamy HN. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutation Res* 2005; 571: 91.
  29. Kappes UP, Luo D, Potter M, et al. Short- and long-wave ultraviolet light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 667.
  30. Ibuki Y, Allanson M, Dixon KM, et al. Radiation sources providing increased UVA/UVB ratios attenuate the apoptotic effects of the UVB waveband UVA-dose-dependently in hairless mouse skin. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2236.
  31. Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1087.
  32. Khlgtian MK, Hadshiew IM, Asawanonda P, et al. Tyrosinase gene expression is regulated by p53. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 126.
  33. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, et al. Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture: regulation by ultraviolet B. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1313: 130.
  34. Cui R, Widlund HR, Feige E, et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* 2007; 128: 853.
  35. Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mutat Res* 2005; 571: 121.
  36. Wickelgren I. A healthy tan? *Science* 2007; 315: 1214.
  37. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res* 2005; 571: 19.
  38. Houghton AN, Polsky D. Focus on melanoma. *Cancer Cell* 2002; 2: 275.
  39. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, et al. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996; 1: 136.
  40. Loser K, Scherer A, Krummen MB, et al. An important role of CD80/CD86-CTLA-4 signaling during photocarcinogenesis in mice. *J Immunol* 2005; 174: 5298.
  41. De Panfilis G. Immunodermatologia e suoi riflessi fisiopatologici "attivi": le risposte immunitarie cutanee sopraregolatrici. *G Ital Dermatol Venereol* 1993; 128: 407.
  42. De Panfilis G. CD8+ cytolytic T lymphocytes and the skin. *Exp Dermatol* 1998; 7: 121.
  43. Marshall V. Premalignant and malignant skin tumours in immunosuppressed patients. *Transplantation* 1974; 17: 272.
  44. Norbury KC, Kripke ML. Ultraviolet carcinogenesis in T-cell-depleted mice. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 917.
  45. Kripke ML. Latency, histology, and antigenicity of tumors induced by ultraviolet light in three inbred mouse strains. *Cancer Res* 1977; 37: 1395.
  46. Kripke ML, Thorn RM, Lill PH, et al. Further characterization of immunological unresponsiveness induced in mice by ultraviolet radiation. Growth and induction of non-ultraviolet induced tumors in ultraviolet-irradiated mice. *Transplantation* 1979; 28: 212.
  47. De Panfilis G, Marcelli M, Pasolini G, et al. CD95-ligand (Fas-L)-expressing epidermal lymphocytes. *Br J Dermatol* 2000; 143: 892.
  48. De Panfilis G. Significato biologico e meccanismi responsabili delle alterazioni immunologiche indotte dalle radiazioni ultraviolette in immunodermatologia. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1996; 50: 2.
  49. De Panfilis G. Microambiente immuno-molecolare e tumori cutanei. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000; 54: 93.
  50. Maeda A, Schneider SW, Kojima M, et al. Enhanced photocarcinogenesis in interleukin-12-deficient mice. *Cancer Res* 2006; 66: 2962.
  51. Meeran SM, Katiyar S, Elmets CA, et al. Interleukin-12 deficiency is permissive for angiogenesis in UV radiation-induced skin tumors. *Cancer Res* 2007; 67: 3785.
  52. Schwarz A, Maeda A, Kernebeck K, et al. Prevention of UV radiation-induced immunosuppression by IL-12 is dependent on DNA repair. *J Exp Med* 2005; 201: 173.
  53. De Panfilis G. Immunodermatologia e suoi riflessi fisiopatologici "passivi": le risposte immunitarie cutanee sottoregolatrici. *G Ital Dermatol Venereol* 1994; 129: 529.
  54. Nishigori C, Yarosh DB, Ullrich SE, et al. Immunosuppression and skin cancer development: regulation by NKT cells. *Nat Immunol* 2000; 1: 521.
  55. Schwarz T. Mechanism of UV-induced immunosuppression. *Keio J Med* 2005; 54: 165.
  56. De Panfilis G. Alterations in molecular killing mechanisms: implications in skin disease. *Br J Dermatol* 2001; 145: 868.
  57. De Panfilis G. "Activation-induced cell death": a special program able to preserve the homeostasis of the skin? *Exp Dermatol* 2002; 11: 1.
  58. Noonan FP, De Fabo EC, Kripke ML. Suppression of contact hypersensitivity by UV radiation and its relationship to UV-induced suppression of tumor immunity. *Photochem Photobiol* 1981; 34: 683.
  59. Elmets CA, Bergstresser PR, Tigelaar RE, et al. Analysis of the mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose ultraviolet radiation. *J Exp Med* 1983; 158: 781.
  60. Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006; 12: 1372.
  61. Kaporis HG, Guttman-Yassky E, Lowes MA, et al. Human basal cell carcinoma is associated with Foxp3+ T cells in a Th2 dominant microenvironment. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2391.
  62. De Panfilis G, Campanini N, Santini M, et al. Phase- and stage-related proportions of T cells bearing the transcription factor FOXP3 infiltrate primary melanoma. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 676.
  63. Mourmouras V, Fimiani M, Rubegni P, et al. Evaluation of tumour-infiltrating CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human cutaneous benign and atypical naevi, melanomas and melanoma metastases. *Br J Dermatol* 2007; 157: 531.
  64. Miracco C, Mourmouras V, Biagioli M, et al. Utility of tumour-infiltrating CD25+FOXP3+ regulatory T cell evaluation in predicting local recurrence in vertical growth phase cutaneous melanoma. *Oncol Rep* 2007; 18: 1115.

## Orticaria da agenti infettivi

Nicoletta Cassano, Valeria Lattanzi, Nicola Arpaia e Gino Antonio Vena

**Riassunto.** Gli agenti infettivi possono essere coinvolti nel determinismo dell'orticaria acuta e cronica. Mentre l'orticaria acuta si riscontra spesso in associazione a sintomi suggestivi di infezione, il ruolo delle infezioni nell'orticaria cronica è piuttosto complesso e controverso. In alcuni casi l'orticaria cronica correlata ad infezioni riconosce una natura vasculitica e meno frequentemente è rappresentata da un'orticaria da freddo. I meccanismi potenzialmente implicati sono di tipo immunologico o extraimmunologico. Sono possibili reazioni di tipo allergico, che in realtà rendono conto soltanto di una minoranza dei casi. Nelle forme croniche possono essere innescate risposte cellulari sovrapponibili alle "late-phase reactions", o reazioni non immunologiche di vario tipo. Possibile, ma non comprovato nell'orticaria, lo scatenamento di autoimmunità in corso di alcune particolari infezioni, come quelle da *Helicobacter pylori* e da virus dell'epatite C. Le possibili *noxae* patogene sono numerose: parassiti, coinvolti nell'orticaria cronica, più raramente, come nel caso di *Anisakis simplex*, in quella acuta; virus, soprattutto quelli implicati nelle infezioni a carico delle vie aeree superiori, ma anche i virus epatitici, quello dell'immunodeficienza acquisita ed altri ancora; batteri, responsabili di infezioni croniche, ed in particolare *Helicobacter pylori*, implicati soprattutto nell'orticaria cronica; miceti, il cui ruolo nel determinismo di alcuni casi di orticaria cronica è tuttora controverso.

**Parole chiave:** orticaria, infezioni, batteri, parassiti, virus, miceti.

**Summary.** *Urticaria due to infectious agents.* Infections agents can be implicated in both acute and chronic urticaria. While in the case of acute urticaria are frequently found infection symptoms, the role of infectious agents in chronic urticaria is still controversial and very complex. Infection-related chronic urticaria has sometimes a vasculitic nature or, more rarely, can present as cold-induced urticaria. The pathogenic mechanisms triggered by the infectious agent may be both immunological and non immunological. Also immediate-type hypersensitivity reactions are likely to occur but only in a limited number of cases. In chronic forms, cell-mediated pathways resembling "late-phase-reactions" or other non immunological responses can be activated. The development of autoimmunity has been associated with some infectious agents, such as *Helicobacter pylori* and *hepatitis C virus*, but its role in chronic urticaria is unknown. Several infectious agents have been associated with urticaria: parasites, a factor for chronic urticaria and, more rarely, for acute urticaria, as *Anisakis simplex*; several viruses, in particular those responsible for upper respiratory tract infections, but also hepatitis viruses and human immunodeficiency virus; bacteria that can cause chronic infections, in particular *Helicobacter pylori*, implicated very often in chronic urticarias; fungi, whose role in chronic urticaria is still controversial.

**Key words:** urticaria, infections, bacteria, viruses, parasites, fungi.

### Introduzione

Gli agenti infettivi possono essere coinvolti nel determinismo di alcune forme di orticaria, acuta o cronica, in qualità di fattori causali o concausali. Come accade anche per altri agenti eziologici, non sussiste purtroppo alcuna correlazione tra fattore causale ed aspetti clinici, né si evidenziano in genere caratteristiche specifiche o patognomoniche dell'orticaria se-

condaria ad infezioni ed infestazioni. Talvolta la sintomatologia dell'infezione di base può essere clinicamente evidente, ma altre volte può essere sfumata o persino assente.

Dalla letteratura si evince che l'orticaria acuta si riscontra spesso in associazione a sintomi suggestivi di infezione. Ad esempio, Aoki *et al*<sup>1</sup> hanno riscontrato un'elevata frequenza di associazione con sintomi indicativi di un'infezione acuta insorta contemporanea-

Clinica dermatologica II, Università degli studi di Bari.

Prof. Gino A. Vena, Clinica dermatologica II, Università degli studi di Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (e-mail: g.vena@dermatologia.uniba.it).

Accettato per la pubblicazione il 23 maggio 2008.

mente all'orticaria o immediatamente dopo; ciò, infatti, si evidenziava in 31 dei 50 pazienti adulti con orticaria acuta da loro esaminati. Anche nei bambini con orticaria acuta è possibile osservare frequenze altrettanto alte: 28% secondo lo studio retrospettivo di Kauppinen *et al*<sup>2</sup>, che mette in risalto il ruolo prevalente delle infezioni acute dell'apparato respiratorio, ed 81% secondo l'analisi prospettica di Mortureux *et al*<sup>3</sup>.

Il ruolo delle infezioni nell'orticaria cronica è invece più controverso, pur essendo tradizionalmente accettata una correlazione con focolai infettivi, anche occulti<sup>4</sup>. Nell'orticaria cronica, inoltre, è molto più complesso e difficoltoso stabilire la correlazione causale e la rilevanza clinica degli agenti infettivi, come, d'altronde, di qualsiasi altro fattore causale o concausale, perché, nonostante numerosi sforzi, l'eziologia rimane nella gran parte dei casi misconosciuta. Ad esempio, uno studio condotto da Pigatto e Valsecchi<sup>5</sup> su 348 pazienti affetti da orticaria cronica ha dimostrato che in pochi casi gli esami di laboratorio svelano infezioni in atto e che in percentuali ancora più basse queste assumono una rilevanza clinica ed un ruolo eziologico, dal momento che solo in una minoranza di casi all'eradicazione dell'infezione seguiva la risoluzione dell'orticaria.

In alcuni casi l'orticaria cronica correlata ad infezioni riconosce una natura vasculitica e meno frequentemente è rappresentata da alcune forme di orticaria fisica.

### Aspetti patogenetici

I meccanismi potenzialmente implicati nell'orticaria da infezioni e da infestazioni sono molteplici, di tipo immunitario o extraimmunitario<sup>6,7</sup>. Sono possibili reazioni di tipo allergico, mediate da reagine, che in realtà rendono conto soltanto di una minoranza dei casi. Nelle forme croniche, possono essere innescate risposte cellulari sovrapponibili alle "late-phase reactions", con reclutamento attivo di cellule mononucleari e granulociti eosinofili, o reazioni autoimmuni, per lo più dovute ad attivazione immunologica da parte di citochine o a mimicria molecolare. La possibilità di induzione di autoimmunità è stata, ad esempio, ben documentata in corso

di infezioni da *Helicobacter pylori* e da virus dell'epatite C (HCV).

Nell'orticaria cronica correlata a fattori infettivi possono essere inoltre coinvolte reazioni di natura vasculitica, legate alla presenza di immunocomplessi, clinicamente caratterizzate da pomfi di durata superiore a 24 ore che danno luogo ad esiti ipercromici o purpurici e talvolta associate ad interessamento di altri apparati (muscolo-scheletrico, respiratorio, renale, gastrointestinale). Tra gli agenti in grado di causare orticaria vasculitica sono compresi micobatteri, streptococchi, clamidie, virus *Coxsackie*, virus di Epstein-Barr (EBV), virus dell'epatite B (HBV) e HCV.

Gli agenti infettivi sono altresì capaci di innescare svariati eventi extra-immunitari, non specifici, a loro volta responsabili dello scatenamento, peggioramento o automantenimento della reazione orticariosa: attivazione extra-immune del complemento, degranulazione diretta di mastcellule e basofili, rilascio di citochine e altri mediatori proflogogeni, ed aumentata espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale. Questi eventi possono assumere un ruolo rilevante nelle forme di orticaria di natura multifattoriale<sup>7</sup>. Vari prodotti di derivazione microbica possono attivare direttamente il sistema del complemento, attraverso la via classica (proteina A degli stafilococchi, endotossine batteriche) o quella alternativa (polisaccaridi della parete dei microbi Gram-positivi o complessi lipopolisaccaridici di endotossine dei germi Gram-negativi). Allo stesso modo, tossine e proteine di derivazione batterica o virale causano l'attivazione diretta dei mastociti e basofili, con conseguente rilascio di istamina e di altri mediatori. Ad esempio, è stato dimostrato che durante l'epatite virale viene rilasciata una proteina, denominata Fv, che risulterebbe capace di attivare mastcellule e basofili<sup>8</sup>. Anche il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) è in grado di indurre attivazione diretta di queste cellule: in particolare, la proteina Tat è un potente stimolo chemiotattico per i basofili, mentre la molecola gp120 induce il rilascio di mediatori da parte di mastociti e basofili<sup>9</sup>. Si è inoltre evidenziato che durante alcune infezioni da virus, ad esempio HIV o virus respiratorio sinciziale, da elminti o nematodi viene stimolato lo switch della risposta immune da un pattern Th1 ad uno di tipo Th2,

che rappresenta una condizione favorente lo sviluppo di reazioni allergiche o pseudoallergiche<sup>10-13</sup>.

Come per altre forme di orticaria, anche in quella associata ad infezioni l'istamina gioca un ruolo cruciale. L'istamina a sua volta sembra esercitare un'importante influenza sui processi infettivi. Ad esempio, è stata riscontrata una relazione causale tra sepsi ed aumento delle concentrazioni dell'ammina<sup>14</sup>. Un eccessivo rilascio di istamina ha come conseguenze l'inibizione della funzionalità dei macrofagi<sup>15</sup> e la soppressione della secrezione di interleuchina (IL)-12 con aumentata liberazione di IL-10<sup>16</sup>. L'effetto su queste citochine può a sua volta potenziare le reazioni mediate da linfociti Th2 e contribuire allo sviluppo o alla cronicizzazione delle infezioni normalmente eliminate ad opera dei linfociti Th1.

### Aspetti eziologici

Numerose *noxae* infettive sono state associate ad orticaria; le più importanti sono elencate nella tabella I.

Tabella I - Principali fattori infettivi associati ad orticaria.

Parassiti	Virus
<i>Amebiasi</i>	Coxsackie
<i>Anisakis simplex</i>	Epstein-Barr virus
<i>Ascaris lumbricoides</i>	HAV, HBV, HCV
<i>Blastocystis hominis</i>	HIV
<i>Chilomastix mesnili</i>	HSV, CMV
<i>Echinococcus granulosus</i>	Norovirus
<i>Endolimax nana</i>	Parvovirus
<i>Entamoeba coli</i>	Virus influenzale e parainfluenzale
<i>Enterobius vermicularis</i>	
<i>Fasciola epatica</i>	
<i>Giardia lamblia</i>	<b>Batteri</b>
<i>Hymenolepis nana</i>	<i>Bartonella</i> spp
<i>Iodamoeba butschlii</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Plasmodium malariae</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Micoplasm</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> ,
<i>Taenia saginata</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
<i>Toxocara canis</i>	<i>Pseudomonas</i> spp
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Stafilococcus aureus</i>
<i>Trichiuris trichiura</i>	<i>Streptococchi</i>
<i>Trichomonas vaginalis</i>	
	<b>Funghi</b>
	<i>Candida albicans</i>

### Parassiti

L'orticaria secondaria ad infestazioni ha spesso un andamento cronico. Tra gli agenti più frequentemente implicati sono inclusi i protozoi e gli elminti che colonizzano il tratto intestinale e sono ricercati attraverso l'esame

parassitologico delle feci, che deve essere effettuato con metodiche idonee. Ci sono chiari dati epidemiologici e patofisiologici per cui elminti e protozoi, seppur costituiscano rare cause di orticaria acuta o cronica, devono essere sempre tenuti in considerazione nell'iter diagnostico anche nelle nazioni industrializzate dove si registra un incremento d'incidenza delle parassitosi secondario all'aumento dei flussi migratori e dei viaggi intercontinentali<sup>17</sup>. In generale, la frequenza di associazione varia notevolmente in dipendenza dell'area geografica e delle condizioni socio-economiche.

Durante l'infestazione, si può osservare l'incremento dei livelli di IgE totali e degli eosinofili circolanti, ma questi reperti sono comunque incostanti e variabili<sup>18</sup>. In uno studio precedente<sup>19</sup>, si è riscontrata un'associazione tra orticaria e parassiti ritenuti comuni commensali del tratto intestinale e pertanto privi di potere patogeno ed invasivo nei confronti della mucosa umana. Ad ogni modo, ciò non esclude la presenza di un potenziale immunogeno di questi parassiti, considerando altresì che in taluni casi essi provocavano aumento delle IgE totali e della conta degli eosinofili.

In letteratura sono riportati casi di orticaria cronica, angioedema ed anche orticaria ritardata da pressione apparentemente correlati ad infezione da *Blastocystis hominis* a livello gastrointestinale<sup>20-22</sup>, un altro parassita il cui reale potere patogeno è ancora oggetto di discussione e controversia.

Raramente, i parassiti possono essere riscontrati in pazienti con orticaria da freddo, per la quale è stata descritta un'associazione con toxoplasmosi<sup>23</sup>.

Tra le cause di orticaria acuta ed anafilassi vanno annoverate la rottura di cisti epatica idatidea<sup>24</sup> e l'infestazione da parte di larve di *Anisakis (A.) simplex*<sup>25-28</sup>. Quest'ultimo è un nematode che compie il suo complesso ciclo biologico all'interno di animali marini, pesci, crostacei e cefalopodi, che costituiscono gli ospiti intermedi. L'anisakiasi acuta è dovuta generalmente al terzo stadio della larva di *A. simplex* che si trasmette all'uomo, ospite accidentale, con l'ingestione di pesce crudo o poco cotto contaminato. Le reazioni di ipersensibilità immediata ad *A. simplex* possono essere sottostimate e misconosciute, in quanto come responsabile della reazione può essere erroneamente incriminato il pesce ingerito.

È possibile, per quanto raro, che reazioni anafilattiche nei confronti di *A. simplex* si verificano in soggetti sensibilizzati persino dopo ingestione di pesce cotto, suggerendo pertanto l'eventuale implicazione di antigeni termostabili<sup>29</sup>. Sono stati segnalati alcuni casi di asma e/o orticaria occupazionale nell'industria del pesce per inalazione di *A. simplex*<sup>30,31</sup>.

Gran parte delle segnalazioni di orticaria da *A. simplex* proviene dalla Spagna, dove è piuttosto diffusa l'abitudine di consumare pesce crudo o poco cotto, favorendo così il rischio di ingestione di larve vitali. Oggi l'attuazione di misure preventive ha ridotto la frequenza di orticaria indotta da *Anisakis*<sup>25</sup>. Numerosi casi di orticaria ed anafilassi da *A. simplex* sono stati osservati anche in Puglia, regione nella quale frequente è il consumo di alici marine. In quest'area geografica, la presenza di IgE specifiche anti-*A. simplex* è stata rilevata anche in soggetti che consumavano abitualmente pesce crudo in assenza di alcuna storia di manifestazioni allergiche<sup>32</sup>. Ciò indica, pertanto, che i risultati dei test convenzionali (IgE specifiche, prick test) devono essere interpretati alla luce dei dati clinico-anamnestici per l'attribuzione della rilevanza clinica. Inoltre, alcune osservazioni indicano che esiste una reattività crociata tra *A. simplex* ed alcuni insetti (scarafaggi, *Chironomidae*), acari della polvere ed altri parassiti, come per esempio *Toxocara canis*, appartenente alla stessa superfamiglia<sup>25,33-35</sup>.

### *Virus*

In pazienti pediatriche o adulti con orticaria acuta è stata evidenziata una significativa associazione con episodi infettivi, presumibilmente di natura virale e soprattutto a carico delle vie aeree superiori, con una frequenza media cumulativa pari a circa il 47% dei casi<sup>1-3,36</sup>. Lo studio prospettico di Mortureux *et al*<sup>3</sup> sottolinea la preponderanza delle infezioni virali dell'apparato respiratorio, riscontrando altresì in un sottogruppo di pazienti l'ulteriore associazione tra infezione e somministrazione di farmaci.

Tra le infezioni virali più note per l'associazione con l'orticaria vi sono la mononucleosi, quelle da virus *Coxsackie* e da virus epatitici. L'orticaria acuta è osservata comunemente nella fase prodromica dell'epatite A e B, più raramente in quella dell'epatite C, mentre

sono stati pubblicati solo pochi casi osservati nella fase tardiva dell'infezione<sup>37,38</sup>.

L'orticaria è correlata talvolta con l'artrite ed il mal di testa nella triade di Caroli. In corso di epatite A, nel 14% dei casi sono presenti manifestazioni cutanee, mentre in meno del 2% si sviluppa orticaria. L'orticaria costituisce invece il più frequente segno cutaneo nella fase pre-itterica dell'infezione da HBV. Un'altra importante causa di orticaria acuta correlata ad HBV è la vaccinazione, per cui è considerata una possibile complicanza dell'immunizzazione da HBV.

Non ci sono invece ancora evidenze convincenti circa la correlazione tra infezione da virus epatitici ed orticaria cronica: i dati sono abbastanza carenti per quanto concerne l'epatite B, ed alcuni studi mostrano la completa assenza di correlazione con epatite C, così come con epatite G<sup>37,39</sup>. Precedenti osservazioni di alcuni autori giapponesi avevano di contro ipotizzato l'importanza del virus HCV nell'orticaria cronica, soprattutto del genotipo II/1b, identificato nel 71% dei casi<sup>40</sup>. In realtà, analizzando i risultati di questo studio, emerge che gran parte dei casi di orticaria cronica descritti presentava caratteristiche cliniche compatibili con quelle di un'orticaria vasculitica, notoriamente di più comune riscontro in corso di epatite virale. L'infezione da HCV è stata anche riportata in pazienti con orticaria da freddo<sup>41,42</sup>.

L'orticaria è stata segnalata persino in associazione ad un'infezione da virus herpes simplex (HSV) di tipo 2<sup>43,44</sup>, da norovirus<sup>45</sup>, responsabili di gastroenterite nell'uomo, e da parvovirus B19<sup>46</sup>, e può anche far parte del corteo sintomatologico della fase acuta dell'infezione da HIV<sup>7</sup>. Sono stati descritti casi di orticaria acquagenica e da freddo in corso di infezione da HIV<sup>47,48</sup>. In pazienti con orticaria da freddo sono stati riscontrati titoli anticorpali significativamente elevati nei confronti di vari virus, come HSV, citomegalovirus e virus del morbillo<sup>49</sup>.

Sono stati riportati in adulti o bambini con orticaria cronica casi di infezione da EBV, citomegalovirus (CMV), virus dell'influenza e parainfluenzali<sup>4</sup>. Il possibile coinvolgimento dei virus nell'orticaria cronica è emerso indirettamente da alcune segnalazioni aneddotiche di remissione della sintomatologia a seguito del trattamento con aciclovir per via

sistemica<sup>50</sup>.

#### Batteri e miceti

Si ritiene comunemente che le infezioni focali croniche (tonsillari, dentarie, sinusali, polmonari e genito-urinarie) possano essere implicate nell'orticaria cronica, in modo variabile a seconda delle differenti casistiche, ma questa evenienza non appare nel complesso frequente. Ad ogni modo, l'identificazione dei foci infettivi risulta molto difficile nella pratica clinica, dal momento che quasi sempre manca una sintomatologia eclatante, ed ancora più difficile è stabilire la rilevanza clinica<sup>4,7</sup>. La mucosa nasale costituisce un possibile focolaio di infezione contenente stafilococchi e streptococchi che dovrebbe essere tenuto in considerazione per l'eziologia dell'orticaria<sup>51,52</sup>.

Sono state anche sporadicamente descritte reazioni orticariose in corso di infezione da *Mycoplasma pneumoniae* e malattia di Lyme<sup>53,54</sup>.

Nella letteratura più recente sono raccolte varie testimonianze che sottolineano il possibile ruolo causale dell'*Helicobacter (H.) pylori* nell'orticaria cronica. Questo microbo infetta circa il 15% della popolazione mondiale ed induce un processo infiammatorio della mucosa gastrica. La prevalenza dell'infezione da *H. pylori* varia notevolmente tra le nazioni in via di sviluppo e quelle sviluppate, ma anche in relazione all'etnia, al luogo di nascita ed ai fattori socioeconomici. La diffusione all'interno di una stessa famiglia sembra importante nella trasmissione dell'infezione<sup>55</sup>.

Alcuni studi evidenziano un'aumentata frequenza dell'infezione in pazienti con orticaria cronica. La prevalenza è probabilmente sottostimata, dal momento che è stata riscontrata anche in pazienti sieronegativi che presentavano disturbi gastrici<sup>56</sup>. È stata persino dimostrata la correlazione tra infezione da *H. pylori* ed l'orticaria cronica in pazienti privi di sintomi digestivi<sup>57</sup>.

Alcune evidenze suggeriscono che la terapia anti-*H. pylori* possa portare al miglioramento dell'orticaria cronica, ma i dati provenienti da studi randomizzati sono scarsi e comunque non sufficienti per confermare queste osservazioni in maniera definitiva. Non è chiaro, inoltre, se il beneficio della terapia eradicante è reale, dovuto all'eliminazione degli effetti dannosi specifici indotti da *H. pylori*, oppure

all'eliminazione di altri patogeni infettivi o alla riduzione della carica infettiva dell'uno o degli altri<sup>58</sup>.

Altri studi non hanno però confermato l'elevata prevalenza dell'infezione da *H. pylori* in pazienti con orticaria cronica né l'effetto positivo della terapia eradicante sull'orticaria. Questi risultati controversi indicano la necessità di ulteriori studi da condurre secondo disegni controllati su più ampie casistiche e con metodiche idonee atte a valutare l'infezione e la sua eradicazione<sup>59,60</sup>.

I meccanismi patogenetici prospettati per l'*H. pylori* sono numerosi ed includono effetti immunomodulanti, aumento della permeabilità della mucosa intestinale ad antigeni, alterazioni dell'integrità vascolare e sviluppo di reazioni autoimmunitarie per mimicria molecolare<sup>60</sup>. L'elevata frequenza di positività al test con siero autologo in soggetti con sieropositività per *H. pylori* può suggerire che la presenza del microbo si accompagni al rilascio di autoanticorpi anti-FcεRIα o comunque di "histamine-releasing factors". Pertanto, è stata prospettata l'associazione tra infezione da *H. pylori* e malattie autoimmunitarie, incluse l'orticaria cronica autoimmune e la tiroidite autoimmune<sup>61</sup>. In un recente studio<sup>62</sup> sono stati valutati gli effetti della triplice terapia di eradicazione dell'*H. pylori* sull'orticaria cronica. La suddetta terapia ha causato una riduzione significativa dell'indice di attività dell'orticaria egualmente sia in pazienti con test cutaneo con il siero autologo positivo sia in quelli con test negativo.

Nell'ambito delle orticarie fisiche, la forma che più frequentemente si associa ad infezioni batteriche è l'orticaria da freddo. Tra i batteri implicati si menzionano i micoplasmii e lo stesso *H. pylori*<sup>63,64</sup>. Una conferma indiretta dell'importanza dei microbi nella genesi dell'orticaria da freddo è fornita dall'effetto del trattamento con antibiotici orali (penicillina o tetracicline) che si è mostrato efficace in circa i due terzi dei pazienti trattati<sup>64</sup>.

Alcune osservazioni, in realtà datate, proponevano il coinvolgimento di miceti e soprattutto di lieviti intestinali nell'orticaria, ma mancano studi controllati sull'argomento che risulta tuttora controverso<sup>65-68</sup>. Il "challenge" orale con lieviti e la dieta di eliminazione specifica sono stati utilizzati con successo da James e Warin<sup>65</sup> nell'orticaria cronica associa-

ta a *Candida albicans*. Uno studio condotto nel 2007 su pazienti affetti da orticaria cronica e soggetti sani, ha dimostrato che non c'è una sostanziale differenza tra i due gruppi per quanto concerne la colonizzazione orale e intestinale da *Candida albicans*<sup>68</sup>.

## Conclusioni

Numerose evidenze testimoniano la possibile associazione tra orticaria ed infezioni o infestazioni. La sintomatologia generale, il decorso della dermatosi in rapporto all'evoluzione clinica della malattia di base e la risoluzione della reazione cutanea dopo la guarigione spontanea dell'infezione o dopo il suo trattamento specifico sono criteri utili nell'indirizzare la diagnosi eziologica. In genere, tuttavia, la sintomatologia è di aiuto diagnostico solo nelle infezioni acute febbrili. L'osservazione di reazioni orticariose durante il trattamento antinfettivo crea ulteriori problemi diagnostici, in quanto può risultare difficile attribuire la responsabilità al fattore infettivo o, di contro, al farmaco usato per curare l'infezione oppure ad entrambi. Inoltre, l'uso di antibiotici microbicidi può determinare una massiva liberazione di antigeni di derivazione batterica, la quale può provocare l'attivazione aspecifica di mastociti e basofili. Sovente è difficile interpretare i reperti di laboratorio (coltura, sierologia) in soggetti con orticaria acuta o cronica, soprattutto perché la terapia specifica non si accompagna alla guarigione dell'orticaria.

Altri problemi diagnostici sono legati al possibile riscontro di più specie microbiche e/o parassitarie. In genere, però, per i parassiti intestinali il rapporto causa-effetto è più stretto. Nelle infezioni croniche le indagini, in caso di sospetto clinico, dovrebbero essere eseguite a largo spettro ed i risultati essere poi interpretati caso per caso, comportando enormi dispendi di tempo ed economici, spesso senza un riscontro di utilità pratica. Infatti, per alcuni microbi saprofiti o patogeni occasionali è difficile determinare un rapporto causale con la malattia di base. Ad ogni modo, nei pazienti con orticaria cronica, il riscontro di un focolaio infettivo comporta la necessità della sua eradicazione, indipendentemente dalla correlazione tra orticaria e fattore infettivo. D'altra

parte, la reale rilevanza del fattore infettivo nel singolo paziente può essere comprovata soltanto dalla remissione dell'orticaria dopo eradicazione dell'infezione.

## Bibliografia

1. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol* 1994; 21: 73.
2. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children: retrospective evaluation and follow-up. *Allergy* 1984; 39: 469.
3. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 319.
4. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 387.
5. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306.
6. Vena GA, Angelini G. Orticaria e infezioni. In: Meneghini CL, Valsecchi R, De Costanza F (eds). *Orticaria angioedema*. Brescia: ISED, 1991; 158.
7. Vena GA, Cassano N, D'Argento V, et al. The role of infections in urticaria. In: Marone G (ed). *Clinical immunology and allergy in medicine*, Naples: JGC Editions 2003; 559.
8. Bouvet JP, Marone G. Protein Fv: an endogenous immunoglobulin superantigen and superallergen. *Chem Immunol Allergy* 2007; 93: 58.
9. Marone G, de Paulis A, Florio G, et al. Are mast cells MASTers in HIV-1 infection? *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 89.
10. Becker Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers: a review and hypothesis. *Virus Genes* 2004; 28: 5.
11. Strait R, Morrist SC, Finkelman FD. Cytokine enhancement of anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 80.
12. Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immune system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy: a review. *Virus Genes* 2006; 33: 235.
13. Mitre E, Nutman TB. Basophils, basophilia and helminth infections. *Chem Immunol Allergy* 2006; 90: 141.
14. Neugebauer E, Lorenz W, Rixen D, et al. Histamine release in sepsis: a prospective, controlled, clinical study. *Crit Care Med* 1996; 24: 1670.
15. Azuma Y, Shinohara M, Wang PL, et al. Histamine inhibits chemotaxis, phagocytosis, superoxide anion production, and the production of TNFalpha and IL-12 by macrophages via H2-receptors. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 1867.
16. Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, et al. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J Immunol* 1998; 161: 2586.
17. Ronellenfitch U, Bircher A, Hatz C, et al. Parasiten als Ursache von Urtikaria: Helminthen und Protozoen als Auslöser der Nesselsucht? *Hautarzt* 2007; 58: 133.
18. Oberholzer C, Nüesch R, Häusermann P. Urtikaria und Parasiten: Fallbericht und Übersicht über die häufigsten parasitären Erreger der chronischen Urtikaria. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2007; 96: 865.
19. Vena GA, Brandonisio O, Curatoli G, et al. Orticaria e parassiti intestinali. *Boll Dermatol Allerg Profes* 1992; 7: 67.
20. Cassano N, Scoppio BM, Loviglio MC, et al. Remission of delayed pressure urticaria after eradication of *Blastocystis hominis*. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 357.

21. Gupta R, Parsi K. Chronic urticaria due to *Blastocystis hominis*. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 117.
22. Micheloud D, Jensen J, Fernandez-Cruz E, et al. Chronic angioedema and *Blastocystis hominis* infection. *Rev Gastroenterol Peru* 2007; 27: 191.
23. Miralles López JC, López Andreu FR, Sánchez-Gascón F, et al. Cold urticaria associated with acute serologic toxoplasmosis. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 172.
24. Vuitton DA. Echinococcosis and allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26: 93.
25. Petithory JC. New data on anisakiasis. *Bull Acad Natl Med* 2007; 191: 53.
26. Foti C, Giannelli G. Anisakis simplex: an emerging cause of acute food urticaria. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2002; 56: 8.
27. Guarneri F. Diseases caused by *Anisakis simplex*: debates and perspectives. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 13.
28. Cassano N, De Meo M, Del Vecchio S, et al. Hidden allergens in food: general review and update. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2004; 58: 87.
29. Audicana MT, Ansotegui IJ, de Corres LF, et al. *Anisakis simplex*: dangerous: dead and alive? *Trends Parasitol* 2002; 18: 20.
30. Scala E, Giani M, Pirrotta L, et al. Occupational generalised urticaria and allergic airborne asthma due to *Anisakis simplex*. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 249.
31. Acciai MC, Macchia D, Sertoli A et al. Occupational airborne sensitization to *Anisakis simplex* in a fishmonger. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59: 118.
32. Foti C, Nettis E, Cassano N, et al. Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 121.
33. Pascual CY, Crespo JF, San Martín S, et al. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. *Allergy* 1997; 52: 514.
34. Johansson E, Aponno M, Lundberg M, et al. Allergenic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy* 2001; 56: 660.
35. Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Cross-reactivity of *Anisakis simplex*: possible role of *Ani s 2* and *Ani s 3*. *Int J Dermatol* 2007; 46: 146.
36. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 295.
37. Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 25.
38. Scully LJ, Ryan AE. Urticaria and acute hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 277.
39. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1335.
40. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 195.
41. Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, et al. Chronic hepatitis C and skin diseases: a review. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 559.
42. Ito A, Kazama T, Ito K, et al. Purpura with cold urticaria in a patient with hepatitis C virus infection-associated mixed cryoglobulinemia type III: successful treatment with interferon-beta. *J Dermatol* 2003; 30: 321.
43. El Sayed F, Marguery MC, Periole B, et al. Urticarial manifestations associated with herpes simplex virus type 2. *Genitourin Med* 1995; 71: 196.
44. Khunda A, Kawsar M, Parkin JM, et al. Successful use of valciclovir in a case of recurrent urticaria associated with genital herpes. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 468.
45. Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, et al. Urticaria associated with norovirus infection: report of two cases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 17 (in press).
46. Pruksachatkunakorn C, Apichartpiyakul N, Kanjanaratankorn K. Parvovirus B19 infection in children with acute illness and rash. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 216.
47. Fearfield LA, Gazzard B, Bunker CB. Aquagenic urticaria and human immunodeficiency virus infection: treatment with stanozolol. *Br J Dermatol* 1997; 137: 620.
48. Yu RC, Evans B, Cream JJ. Cold urticaria, raised IgE and HIV infection. *J R Soc Med* 1995; 88: 294P.
49. Doeglas HM, Rijntjen WJ, Schröder FP, et al. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986; 114: 311.
50. Shelley WB, Shelley ED. Acyclovir therapy for angioedema and chronic urticaria. *Cutis* 1997; 59: 185.
51. Baturo AP, Romanenko EE, Mokronosova MA. Microflora of nasopharynx in patients with urticaria. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2006; 7: 82.
52. Ertam I, Biyikli SE, Yazkan FA, et al. The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 777.
53. Kano Y, Mitsuyama Y, Hirahara K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in 3 people in a single family. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: S33.
54. McFadden JP, Greaves MW. Urticarial lesions and Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 131.
55. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9: 1.
56. Wedi B, Wagner S, Werfel T, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288.
57. González Morales JE, Leal Villareal L, Castillo Salazar Nde J, et al. Correlation between chronic idiopathic urticaria and infection due to *H. pylori*. *Rev Alerg Mex* 2005; 52: 179.
58. Goodman KJ, Joyce SL, Ismond KP. Extragastric diseases associated with *Helicobacter pylori* infection. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 458.
59. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 273.
60. de Korwin JD. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in extragastric diseases? *Presse Med* 2008; 37: 525.
61. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003; 42: 613.
62. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12: 567.
63. Möller A, Henning M, Zuberbier T, et al. Epidemiologie und Klinik der Kälteurtikaria. *Hautarzt* 1996; 47: 510.
64. Kränke B, Mayr-Kanhäuser S, Aberer W. *Helicobacter pylori* in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 57.
65. James J, Warin RP. An assessment of the role of *Candida albicans* and food yeasts in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1971; 84: 227.
66. Eidelman D, Neuman I, Kuttin ES, et al. Dental sepsis due to *Candida albicans* causing urticaria: case report. *Ann Allergy* 1978; 41: 179.
67. Numata T, Yamamoto S, Yamura T. The role of mite, house dust and *Candida* allergens in chronic urticaria. *J Dermatol* 1980; 7: 197.
68. Ergon MC, Ilknur T, Yucesoy M, et al. *Candida* spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 740.

## Patch test: considerazioni pratiche

Achille Sertoli<sup>1</sup>, Maria Cristina Acciai<sup>2</sup>, Emilia Vanni<sup>2</sup>, Vincenzo Maria Calabretta<sup>2</sup>  
e Carlo Carnevali<sup>2</sup>

**Riassunto.** Vengono discussi alcuni aspetti dei patch test (PT) forse un po' trascurati anche se particolarmente importanti, quali: l'esecuzione dei PT con i materiali ed i prodotti forniti dal paziente in rapporto al Fenomeno paradossale, alla Compound allergy ed al Fenomeno del quenching; le reazioni positive a comparsa tardiva (da "Flare up" e da "Pseudo-flare up"), tardive propriamente dette, persistenti e discordanti; l'Angry back syndrome; le reazioni dubbie; la rilevanza delle reazioni positive; la tolleranza clinica.

**Parole chiave:** patch test, aspetti pratici, esecuzione, lettura.

**Summary.** *Patch test: practical considerations.* Are discussed some aspects of the patch test (PT), that are sometimes neglected even if particularly important: PT done with materials and products provided by the patients in relation with the Paradox phenomenon, the Compound allergy and the Quenching phenomenon; the late emergent positive reactions (know as "Flare up" or "Pseudo-flare up"), and late - in the strict sense of the word - persistent and contradictory positive reactions; the Angry back syndrome; the doubtful reactions; the relevance of positive reactions; the clinical tolerance.

**Key words:** patch test, practical aspects, carrying out, reading

### Introduzione

Alcuni aspetti dei patch test (PT) sono poco trattati in rapporto alla loro obbiettiva importanza e di conseguenza meno noti nonostante la loro specifica influenza nell'esecuzione e nell'interpretazione dell'esame dermatoallergodiagnostico eseguito mediante PT. Con questa rassegna ne vorremmo considerare e trattare alcuni a nostro avviso particolarmente importanti: l'esecuzione dei PT con i materiali o i prodotti forniti dal paziente; le reazioni positive a comparsa tardiva, persistenti e discordanti; le reazioni falsamente positive da Angry back syndrome; le reazioni dubbie; la rilevanza delle reazioni positive; la tolleranza clinica.

### Materiali o prodotti forniti dal paziente

Nel corso di un esame dermatoallergodia-

gnostico per una supposta dermatite allergica da contatto (DAC) può essere utile eseguire, adeguandosi alle indispensabili e note regole, PT con il materiale e/o il prodotto forniti dal paziente. In questo caso bisogna tenere presente tre circostanze che possono verificarsi nella pratica clinica. Intendiamo riferirci al Fenomeno paradossale, alla Compound allergy ed al Fenomeno del quenching.

#### *Fenomeno paradossale*

I PT con il materiale o il prodotto presumibile causa di DAC (soprattutto farmaci per uso locale e cosmetici, ma anche collanti, olii da taglio e liquidi lubrificanti) sono negativi, mentre risultano positivi quelli con uno o più dei loro componenti. Questa evenienza è nota come Fenomeno paradossale<sup>1</sup>.

Il fenomeno paradossale sarebbe dovuto ad almeno tre motivi: a) il PT con il materiale o il prodotto è eseguito sulla cute normale del dorso

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze dermatologiche, Scuola di specializzazione in Dermatologia e venereologia, Università di Firenze; <sup>2</sup>INAIL, Direzione regionale Toscana, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Firenze.  
Prof. Achille Sertoli, INAIL, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Via degli Orti Oricellari 11, 50123 Firenze.  
Accettato per la pubblicazione il 28 luglio 2008.

che risponde molto meno allo stimolo aptenico rispetto all'applicazione protratta e ripetuta di una preparazione su una cute alterata ad esempio eritrosica del volto, xerotica o fissurata dall'uso di saponi tensioattivi delle mani, abrasa o escoriata dal grattamento, edematosa per stasi linfoematica; *b*) il materiale e/o il prodotto contengono sostanze (corticosteroidi, FANS o altre) che sopprimono la reazione ai componenti con attività aptenica; *c*) lo o gli apteni sono contenuti nel materiale o nel prodotto ad una concentrazione inferiore a quella che deve essere usata di norma nel PT per ottenere reazioni positive nei sensibilizzati.

#### *Compound allergy*

I PT con il materiale e/o il prodotto non professionale (per esempio cosmetici e farmaci) e professionale sono positivi, mentre sono negativi quelli con i singoli componenti: è la cosiddetta Compound allergy<sup>2,4</sup>.

Questa circostanza sarebbe dovuta a: *a*) i componenti del materiale e/o prodotto (ad esempio eccipienti e tensioattivi delle creme o pomate) facilitano più della sola vaselina l'assorbimento del o degli apteni; *b*) la positività del PT è dovuta al sommarsi di più reazioni allergiche subcliniche per basso livello di sensibilizzazione del paziente a più apteni presenti nel prodotto; *c*) la o le sostanze presenti nel materiale o prodotto causa della sensibilizzazione hanno una concentrazione maggiore a quella di norma consigliata come ottimale per il PT, ma necessaria per il grado di sensibilizzazione di quel paziente; *d*) la reazione al materiale e/o prodotto è dovuta alla presenza di sostanze inquinanti non note ad attività allergenica, formatesi durante il processo di sintesi di un componente<sup>5</sup> o la produzione e l'uso del prodotto stesso in seguito ad interazioni tra i componenti, catalizzate da fattori ambientali (sole, temperatura) ed individuali (enzimi cutanei). Queste sostanze, quando identificate ed isolate (con la risonanza magnetica nucleare, la spettroscopia, la cromatografia, etc), danno, se saggiate con il PT, reazioni positive; *e*) va infine ricordato che le informazioni disponibili sulla composizione del materiale e/o prodotto possono essere carenti proprio in merito ad eventuali componenti sensibilizzanti che, non essendo noti, non vengono testati e sono causa di reazioni non negative ma falsamente negative, contraddicendo uno dei requisiti della Compound allergy.

#### *Fenomeno del quenching*

La terza circostanza da tenere presente quando si esegue un esame dermatoallergo-diagnostico con il materiale e/o prodotto forniti dal paziente è il Fenomeno del quenching (da quench, spegnere), sulla cui esistenza, importanza e meccanismo, soprattutto nelle reazioni allergiche cellulo-mediate, non esiste ancora accordo tra i vari Autori<sup>6-9</sup>. In questo caso, comunque, il co-pretrattamento con alcune sostanze bloccherebbe la reazione ad altre. Viene ipotizzato che il quenching possa essere dovuto anche ad una più rapida reazione e ad un più stabile legame di una sostanza (ad esempio, eugenolo nel caso dei profumi), alla quale il paziente non è sensibilizzato, né geneticamente predisposto ad esserlo, con i gruppi funzionali o i residui aminoacidici dei carrier proteici con i quali dovrebbe reagire anche un'altra sostanza (per esempio aldeide cinnamica) che potrebbe sensibilizzarlo o lo ha già sensibilizzato e potrebbe essere causa di DAC. In altre parole, alcune sostanze potrebbero bloccare, in particolari condizioni cutanee e/o ambientali, la formazione degli epitopi o determinanti antigenici di alcuni apteni, per i quali esistono specifici recettori linfocitari.

Questo fenomeno potrebbe spiegare anche la tolleranza clinica ad un materiale, prodotto o manufatto (ad esempio, bigiotteria od oreficeria), quando uno dei componenti della lega metallica al quale il paziente non è allergico (ad esempio, palladio) blocchi la reazione ad uno od agli altri metalli (ad esempio, ioni oro), in un sensibilizzato a questo metallo, che quindi tollera un manufatto in oro. Come conseguenza del quenching circoscritto alla valutazione del risultato dei PT con i mix, potrebbero essere citate le reazioni giudicate negative (ad esempio, mix profumi), che in realtà sarebbero falsamente negative e quindi non escluderebbero una sensibilizzazione ai cosmetici; in questi casi si impone la ripetizione dei PT con i singoli componenti.

#### **Reazioni positive a comparsa tardiva**

Per reazioni positive tardive ai PT si intendono quelle reazioni che compaiono dopo il 7° giorno o fino alla 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> settimana dall'apposizione dell'apparato testante. Si dividono in: reazioni da "Flare up" (FU) o "Active sensitization",

reazioni da “Pseudo-flare up” (Pseudo-FU), reazioni tardive propriamente dette.

#### *Flare up*

Le reazioni tardive da FU sono reazioni positive che compaiono occasionalmente dopo il 7° giorno dall'apposizione dell'apparato testante, in genere intorno al 15°. La successiva, se possibile immediata, ripetizione di un PT di controllo con lo stesso aptene provoca, come di norma, una reazione a 48-96 ore<sup>10-12</sup>. Al FU potrebbe essere attribuito circa l'1% delle reazioni positive. Il FU sarebbe provocato, in particolare, dai materiali e prodotti forniti dal paziente, da alcuni apteni come vegetali, metacrilati, *p*-fenilendiamina, *p*-aminoazobenzene, intermedi della sintesi di nuove sostanze chimiche.

Le reazioni da FU sono attribuite alla comparsa o all'aumento, in seguito al PT, della sensibilità e quindi dei linfociti T immunocondizionati che reagirebbero con tracce di apteni rimaste nella zona precedentemente stimolata. La situazione immunitaria torna rapidamente alla norma, anche per quanto riguarda i Tm CD45RO+. Il FU, tuttavia, può ripresentarsi nello stesso soggetto in eventuali successivi PT con lo stesso aptene.

#### *Pseudo-flare up*

Sono reazioni tardive da Pseudo-FU quelle in cui l'aumento della reattività non è dovuto al PT, ma ai normali contatti professionali e non, che il paziente non ha sospeso dopo l'esecuzione dell'esame dermatoallergodiagnostico. Questa è un'evenienza che può essere esclusa ripetendo subito il patch test di controllo previsto per il FU.

#### *Reazioni tardive propriamente dette*

Si definiscono infine tali quelle reazioni positive provocate da alcuni apteni come oro sodiotiosolfato<sup>13</sup>, metacrilati<sup>14</sup>, *p*-fenilendiamina<sup>15</sup>, ma anche coloranti tessili reattivi e basici, cobalto, cromo, neomicina, resina epossidica cicloalifatica, che in determinati soggetti pos-

sono comparire in 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> settimana, ma che non sono espressione di FU o di Pseudo-FU. Infatti, le stesse reazioni tardive sono presenti quando il PT viene ripetuto.

La diagnosi differenziale tra reazioni da FU (o da Pseudo-FU) e reazioni tardive propriamente dette è importante perché le prime sono espressione di una reattività che scompare con rapidità ed in genere non hanno rilevanza, mentre le seconde sono dovute ad una sensibilizzazione preesistente all'esame e permanente di cui occorre valutare la rilevanza.

#### **Reazioni persistenti ai patch test**

I PT con alcuni apteni come il Kathon CG® e l'oro sodiotiosolfato provocano reazioni specifiche che evolvono in lesioni papulo-nodulari e persistono per settimane, mesi ed anche anni assumendo talvolta l'aspetto istologico di pseudolinfomi a cellule T (tipo Jessner)<sup>16,17</sup>. Tale evoluzione sarebbe dovuta a condizioni soggettive, come lo stato atopico e l'intensità delle reazioni, più che alle proprietà chimico-fisiche degli apteni.

#### **Reazioni positive discordanti ai patch test**

A tutti gli infortunati inviati al Centro poli-diagnostico INAIL abbiamo ripetuto l'esame dermatoallergodiagnostico, praticato entro i 6 mesi precedenti in altre sedi pubbliche o private, per confermare la diagnosi in rapporto al rischio ed esprimere una corretta valutazione del danno biologico. Il confronto dei risultati ottenuti ci ha fornito i dati riportati nella tabella I. Come si vede, il 54,1% delle reazioni è risultato discordante. Ciò può dipendere, anzitutto, da differenti criteri, rispetto a quelli consigliati dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA), adottati dai diversi operatori per valutare qualitativamente la positività ad una reazione<sup>18,19</sup>.

Tabella I - Risultati dei patch test eseguiti in 17 soggetti con DAC professionale nel Centro polidiagnostico INAIL ed in altre strutture nei 6 mesi antecedenti..

Centro polidiagnostico INAIL	Altre strutture	
+	+	Reazioni concordanti 28 (45,9%)
+	-	} Reazioni non concordanti 33 (54,1%)
-	+	

D'altro canto, bisogna tenere presenti anche altre cause di discordanza altrettanto importanti che coincidono in parte con le cause di reazioni falsamente negative o positive ai PT: lettura non differita o informazioni telefoniche del paziente non sollecitate, almeno fino al 7°-21° giorno in previsione di reazioni tardive propriamente dette, da Pseudo-FU, da FU; parziale e non apparente distacco dell'apparato testante; terapia corticosteroidica, non solo generale ma anche locale (magari oclusiva), protratta, ripetuta e con steroidi potenti; terapia con antistaminici quali cinnarizina e chetotifene; terapia con ciclosporina A che sembra interferire sulle reazioni falsamente positive o da Angry back syndrome; immunodeficienze intercorrenti o transitorie ad esempio da malattie virali; fase refrattaria che segue ad un episodio acuto o ad una riacutizzazione della DAC; diminuzione della reattività nella fase ovulatoria del ciclo<sup>20</sup>; diminuita funzionalità o minore numero delle APC (LC) in seguito all'esposizione solare o UV-A artificiale; fenomeno dell'Angry back syndrome; variazioni del livello di reattività verificatesi in rapporto ai minori o maggiori contatti professionali e non professionali.

Alta percentuale e non prevista, anche se limitata a 17 casi, di reazioni discordanti, suggerisce una grande accuratezza nell'esecuzione dell'esame dermatoallergodiagnostico mediante PT e molta prudenza nella valutazione di reazioni certificate come positive e rispettivamente negative, che in molti casi sono invece falsamente tali. In presenza di una discordanza, che potrebbe essere causa di valutazione medico-legale errata e di non idonee misure preventive, occorrerebbe ripetere, almeno con gli apteni discordanti a positività (P) ++ o P + e con rilevanza probabile o certa ovvero inaspettatamente negativi, l'esame tenendo conto delle probabili cause di discordanza individuate per eliminarle.

### Reazioni dubbie

Sono considerate dubbie le reazioni solo eritematose e senza rilievo palpabile, che scompaiono rapidamente entro poche ore, non sono comunque più presenti a 72-96 ore e sono asintomatiche<sup>21,22</sup>. Nella pratica clinica è utile poterle distinguere come dubbie verso la falsa positività (?FP) o dubbie verso la positività (?P) in base alle caratteristiche morfologiche diffe-

renziali, peraltro non sempre presenti. Nelle prime l'area eritematosa non è omogenea, può avere una sfumatura brunastra, corrisponde alla zona stimolata dal supporto dell'apparato testante, ha limiti più netti (figura 1); nelle seconde l'area eritematosa è più omogenea, l'eritema è più vivo, si estende oltre la zona stimolata dal supporto dell'apparato testante, ha limiti irregolari (figura 2).

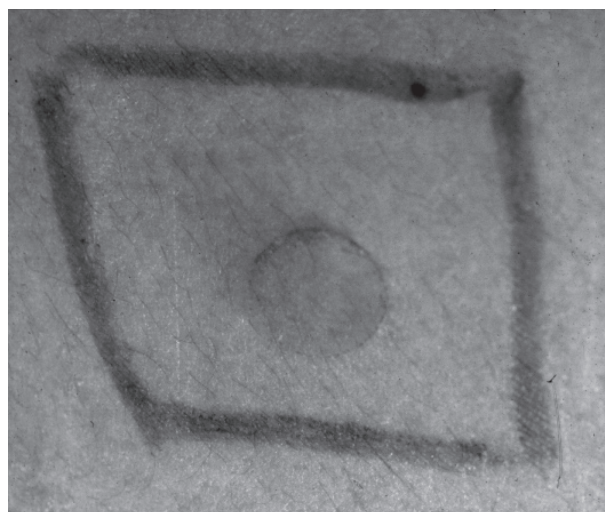


Figura 1 - Reazione dubbia verso la falsa positività.

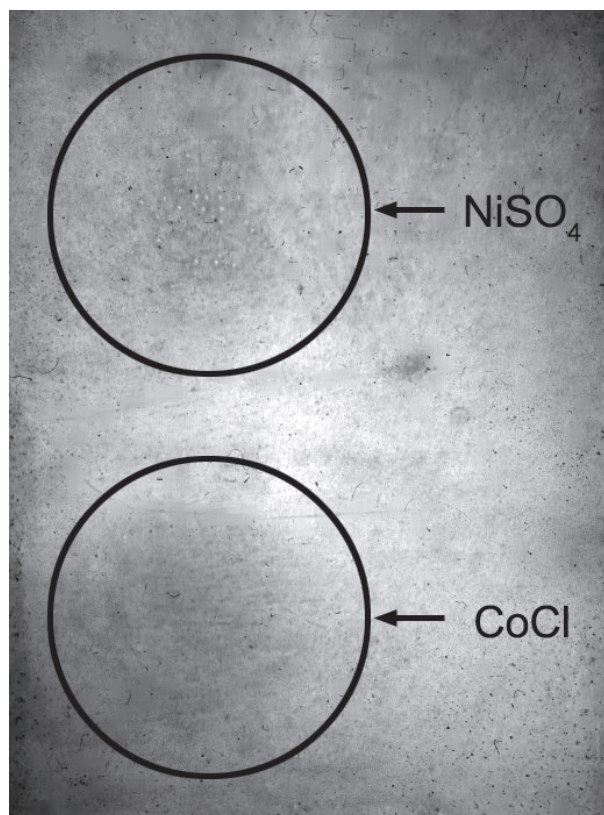


Figura 2 - In basso, reazione dubbia verso la positività a cobalto cloruro 1% in vaselina; in alto, reazione positiva (++) a nichel solfato 5% in vaselina.

Questa distinzione è importante per due motivi: 1) la ripetizione, dopo qualche settimana, del PT con l'apteni che ha provocato le seconde è consigliabile perché spesso seguita da reazioni francamente positive; 2) le reazioni dubbie verso la positività, soprattutto quando sono causate da cosmetici e da farmaci come tali, possono avere una rilevanza attuale primaria o aggravante e sono utili quindi nella diagnosi come nella prevenzione, soprattutto quando sono provocate da apteni correlati alla probabile eziologia e clinica della DAC oggetto d'indagine e quindi al rischio o sono espressione di reazioni concomitanti (per crociatura o cosensibilità).

### Reazioni falsamente positive da "Angry back syndrome" (sinonimi: "Sindrome del dorso irritato", "Excited skin syndrome" o "Sindrome della cute eccitata")

Per tale si intende la presenza di più reazioni FP, dubbie, P+ ma anche P++ quasi sempre comunque non rilevanti, se non giustificate da sensibilità crociata o da cosensibilità, in presenza di una DAC diffusa e acuta o accantonate in una zona circoscritta del dorso e vicine ad una reazione P++ giudicata rilevante<sup>23-25</sup>. Questa sindrome, che sarebbe responsabile del 40% delle reazioni, potrebbe essere dovuta alla diffusione, per via linfoemica, di linfociti immunocondizionati e dei relativi apteni, ma soprattutto di citochine proinfiammatorie che provengono da reazione P++ o da lesioni eczematose anche distanti e diffuse e che probabilmente operano insieme con quelle prodottesi in seguito allo stimolo irritante subclinico non specifico, ma comunque presente, di apteni ai quali il soggetto non è sensibilizzato.

Per rendere meno frequente questa sindrome, apteni notoriamente causa con maggiore frequenza di reazioni rilevanti P++ (quali nichel, cromo, balsamo del Perù, thiuram mix) dovrebbero essere saggiati a distanza l'uno dall'altro per non creare focolai di Angry back syndrome e la DAC, al momento dell'indagine, dovrebbe essere in fase di remissione. Quando si sospettano reazioni da Angry back syndrome, l'esame con gli apteni giudicati responsabili va ripetuto, soprattutto se le reazioni hanno le caratteristiche della specificità (P+, P++) e potrebbero, se veramente positive, avere una rilevanza attuale primaria probabile o certa nel giudizio medico-legale o per le misure preventive.

### Rilevanza delle reazioni positive

In presenza di una reazione positiva (+ e ++) ad un PT il dermatologo (tabella II e III) deve sempre porsi il problema della rilevanza, cioè del suo rapporto eziologico con la DAC oggetto d'indagine o con il rischio<sup>26-32</sup>. Quando questa è nota (80% circa delle reazioni positive), bisognerà precisare se sia: professionale e/o non professionale; preclinica, anamnestica, attuale, anamnestica ed attuale; supposta; se attuale, possibile, probabile o certa; fattore interferente o non interferente nella eziologia della DAC, quando anamnestica; fattore primario o aggravante nell'eziologia della DAC, quando attuale. Infine, la rilevanza può essere ignota (il 20% delle reazioni).

Stabilire la rilevanza è indispensabile per la diagnosi, la prevenzione e i giudizi medico-legali, quali il nesso causale ed il "danno biologico", l'idoneità ad un lavoro, il cambio di mansione.

Tabella II - *Classificazione della rilevanza nelle reazioni positive (+ o ++).*

Nota (80% delle reazioni)

Professionale e/o non professionale  
Preclinica (rapporto con il rischio)  
Anamnestica interferente o non interferente sulla DAC

Attuale primaria o aggravante della DAC

} possibile (se presente una o più circostanze della probabilità)  
probabile  
certa

Anamnestica ed attuale  
Supposta (vedi tolleranza immunologica)

Ignota (20% delle reazioni)

## La tolleranza clinica

Un soggetto può tollerare il contatto con materiali, prodotti o manufatti contenenti l'aptene risultato positivo al PT<sup>32</sup>. Questa situazione, definita tolleranza clinica, è connessa alla rilevanza e può essere dovuta al Fenomeno del quenching (ad esempio, nei sensibilizzati ai manufatti in oro-lega o nei sensibilizzati ai profumi), ad una bassa concentrazione dell'aptene nel prodotto (tinture per capelli ad ossidazione nei sensibilizzati a *p*-fenilendiamina), ad uno scarso rilascio dell'aptene da manufatti (come quelli in oro vicino a 24 carati che resiste alla corrosione e dal quale quindi non si liberano ioni nei sensibilizzati all'oro tiosolfato, ovvero come i tessuti colorati con azoici o biazioici ai quali il soggetto è sensibilizzato, ma sono usati con metodi che li legano alle fibre in maniera più stabile di quello a dispersione).

## Conclusioni

Oggetto di questa rassegna sono stati alcuni problemi, inerenti essenzialmente l'interpretazione dei risultati dei PT, che il dermatologo deve affrontare e risolvere nella sua attività quotidiana. Gli Autori hanno fatto riferimento alla letteratura esistente, ma alcune osservazioni, chiarimenti ed integrazioni, come il lettore avrà modo di notare, derivano dalla loro esperienza e saranno come tali giudicati.

E' stato sottolineato che nel valutare i risultati dell'esame eseguito con materiali o prodotti forniti dal paziente, particolarmente cosmetici e farmaci per uso locale, bisogna tenere presente che le reazioni, magari impreviste e contrastanti con clinica ed anamnesi, costringono il dermatologo a tenere presenti varie circostanze come il Fenomeno paradossale, la Compound allergy ed il Fenomeno del quenching. Sull'importanza e soprattutto sul meccanismo di quest'ultimo è opportuno esprimere alcune riserve di cui tiene conto la letteratura più recente. Gli Autori hanno ritenuto opportuno rivalutarlo, in accordo con Guin<sup>9</sup>, soprattutto nelle reazioni inaspettatamente negative ai profumi e quindi ai cosmetici ed al mix profumi e ne hanno suggerito un meccanismo immunologico cui altri autori alludono<sup>7,8</sup>.

E' stata evidenziata l'importanza delle reazioni tardive e persistenti ai PT che nella pratica si traduce in un prolungamento del rapporto tra dermatologo e paziente che supera ampiamente le classiche 72-96 ore e può essere concretizzato in quattro controlli routinari: un primo controllo a 72-96 ore, un secondo dopo una settimana dall'apposizione del PT, un terzo a 3 settimane quando il paziente dopo 15-20 giorni viene a ritirare il risultato dell'esame, un quarto controllo telefonico dopo un mese ed oltre. Da ciò deriva che deve essere modificato il metodo di limitare le zone saggiate nella regione posteriore del torace perché il tracciato con il pennarello dermografico scompare dopo pochi giorni, anche in seguito alle docce ed alla sudorazione. Con un piccolo cerotto si indicherà l'angolo superiore sinistro dell'emitorace come punto fisso corrispondente all'angolo superiore sinistro di un trasparente sul quale è disegnata la mappa relativa della collocazione dei vari apparati testanti. Sarà possibile quindi anche a distanza di tempo identificare a quale aptene appartiene una reazione tardiva o persistente ed al tempo stesso conservare in cartella i risultati dell'indagine allergodiagnostica. In alternativa sarà eseguita una foto digitale, trasferita sul PC, del torace posteriore quale appare al primo controllo (96 ore) dopo la delimitazione con il pennarello delle zone stimulate dai singoli apteni.

Un altro argomento che abbiamo voluto ricordare e commentare è quello della discordanza tra reazioni positive (+ o ++ ) e negative riscontrate nel Centro polidiagnostico INAIL, dove il caso viene definito anche con ottica medico-legale, ed in altre strutture pubbliche e private. E' nostra opinione che questa dipenda solo in piccola parte da errori nella valutazione quali-quantitativa delle reazioni, ma piuttosto da contingenze relative all'esecuzione dei PT. Queste sono numerose ma molte dipendono, come abbiamo visto, dalle modalità di esecuzione del PT e sono facilmente eliminabili, per cui l'eventuale discordanza può essere in molti casi altrettanto facilmente eliminata. Ciò comunque comporta che il giudizio sull'eziologia e patogenesi di una dermatite da contatto dipenda in larga parte da un esame complessivo del malato che il dermatologo deve eseguire, abbandonando la sua figura riduttiva di super-specialista, e che comprenda il risultato dell'esame dermatodiagnostico come

elemento importante ma assolutamente non determinante e del quale deve essere valutata la rilevanza. Come esempio delle più comuni cause di discordanza abbiamo ricordato le reazioni da Angry back syndrome, che impongono spesso la ripetizione dell'esame.

L'interpretazione del risultato dell'esame dermatoallergologico è condizionata dalla necessità del giudizio sulla rilevanza delle reazioni nettamente positive, cioè del loro rapporto con l'eziologia della DAC oggetto d'indagine, argomento di recente opportunamente ripreso dalla Scuola di Bari<sup>32</sup>, al quale abbiamo fatto riferimento esprimendo una nostra opinione non del tutto concordante per aprire e continuare, se possibile, un dibattito su un argomento di fondamentale importanza in dermatoallergologia. La differenza sostanziale con l'opinione di Bonamonte *et al*<sup>32</sup> è l'uso, per la definizione della rilevanza attuale, ma anche anamnestica interferente, dei concetti di possibilità, probabilità e certezza che noi abbiamo mutuato da precedenti lavori sull'argomento<sup>26-31</sup> e dalla classificazione in certi, probabili e possibili, che può essere usata anche per gli apteni, degli agenti chimici cancerogeni dell'International Agency for Research on Cancer (IARC) e dell'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS).

Forse da questo dibattito, se sarà ritenuto utile ed attuabile, deriverà una definizione SIDAPA di rilevanza che avrà un valore clinico e medico-legale, purché da tutti accettata. La rilevanza anamnestica interferente, se presente, e la rilevanza attuale possibile (tabella II) sono condizioni minime perché una o più reazioni positive consentano di fare diagnosi di DAC professionale o non professionale, che può essere peraltro oggetto di discussione. Perché una rilevanza attuale primaria abbia quindi un valore accettabile clinico e soprattutto medico-legale deve essere almeno probabile (tabelle II e III). Questo si verifica quando esistono le seguenti condizioni: a) concordanza tra l'aptene o gli apteni responsabili di reazione positiva e l'anamnesi soprattutto professionale, sede e tipo delle lesioni, evoluzione della DAC; b) se i contatti con l'aptene o gli apteni sono confermati da informazioni della ditta, dell'etichetta annessa al materiale o prodotto, della letteratura, delle schede SIDAPA, dei cataloghi e delle altre pubblicazioni specifiche delle ditte fornitrici

Tabella III - *Dati che confermano la rilevanza attuale, probabile o certa, professionale o non professionale, di una reazione positiva ad un aptene.*

Probabile (pratica clinica)	Clinica Informazioni Relazione sul rischio chimico Schede per la prevenzione Riacutizzazione da patch test Test d'uso Test di arresto/ripresa o di arresto ROAT
Certa (contenzioso e ricerca)	Sopralluogo, prelievo ed eventuale analisi Patch test con materiali o estratti

del materiale aptenico, del Merck Index, del DM 1997, dell'Inventario Europeo degli Ingredienti Cosmetici 1995 (per biocidi e coloranti), di Internet e, in ambito professionale, della relazione inerente al rischio chimico e delle schede di sicurezza per la prevenzione; c) riacutizzazione della DAC durante l'esecuzione dell'esame dermatoallergodiagnostico in caso di monoreazioni o di reazioni ad apteni presenti nello stesso materiale o di reazioni crociate; d) positività del test di arresto/ripresa o di quello di arresto e positività per un cosmetico o farmaco topico del test d'uso tenendo presente la tolleranza clinica. Quando esiste un contenzioso ovvero nella ricerca su un nuovo o non comune aptene, il criterio di probabilità può non essere sufficiente ed allora ai precedenti occorre, per definire la rilevanza certa, aggiungere i risultati del sopralluogo sul posto di lavoro con prelievo del materiale o prodotto, l'eventuale conferma analitica sulla presenza dell'aptene ed il risultato del PT con il materiale o il prodotto o l'aptene da questi estratti. Una rilevanza, infine, dovrebbe essere considerata ignota quando non sono conosciuti possibili e tanto meno probabili i contatti con l'aptene, situazione, a nostro avviso, di raro riscontro nella pratica clinica. In base a questa definizione il numero delle reazioni ignote dovrebbe essere inferiore allo stimato 20%.

Questa sorta di epicrisi, che richiede un meditato o spesso collegiale lavoro, delle reazioni positive, amplia ed approfondisce quotidianamente le conoscenze tecno-merceologiche del dermatoallergologo. Ciò ne caratterizza, insieme alle conoscenze cliniche necessarie per le diagnosi differenziali, l'attività, insieme alla valutazione quali-quantitativa delle reazioni ed alla scelta degli apteni da saggiare per

la quale non sempre sono sufficienti le serie fisse o addizionali suggerite che devono essere considerate come una traccia importante ma quasi sempre da modificare.

Una conclusione e una risposta corretta di un esame dermatoallergodiagnostico, oltre che la formula bruta ed il CAS del o degli apteni (riportando in grassetto o sottolineati quelli della serie SIDAPA), utili per chiarire le sinonimie chimiche, i nomi commerciali e le indicazioni sulle confezioni, dovrebbe essere formulata, a titolo di esempio, nel modo seguente: il sig. XY, muratore è affetto da dermatite eczematosa alle mani con sensibilizzazione a rilevanza: anamnestic, interferente, non professionale, possibile a nichel solfato (G3, ++, NiSO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O, CAS 10101-97-0), accessori metallici dell'abbigliamento; attuale, primaria, professionale, probabile a potassio bicromato (G3, ++, K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, CAS 778-50-9), cemento; attuale, aggravante, possibile, non professionale a dimetilaminopropilamina (G10, ++, non FU, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CAS 109-55-7), tensioattivo, sapone. Considerata la rilevanza delle reazioni positive riscontrate il paziente deve essere considerato affetto da DAC delle mani professionale da cemento.

Inoltre, un dettagliato commento meriterebbe la tolleranza clinica, condizione anche questa accennata da Bonamonte *et al*<sup>32</sup> ed a nostro parere più diffusa di quanto si pensi, che può giustificare molte reazioni ai PT a rilevanza supposta. La supposizione di rilevanza deriva dalla mancanza di una dermatite da contatto anche anamnestic, legame consequenziale tra il contatto con l'aptene possibilmente o probabilmente presente nel materiale o prodotto con cui il paziente viene a contatto ed il relativo PT positivo.

## Bibliografia

- Fisher AA. The paraben paradox. *Cutis* 1973; 12: 830.
- Bashir SJ, Maibach HI. Compound allergy: an overview. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 179.
- Alanko K, Jolanki R, Estlander T, et al. Occupational compound allergy from an industrial grease caused by an oxidation product of phenyl-alpha-naphthylamina. *J Eur Acad Derm Venereol* 1999; 12 (suppl 2): 186.
- Jolanki R, Estlander T, Alanko K, et al. Patch testing with a patients's own materials handled at work. In: Kanerva L, Wahlberg J e Maibach HI (eds). *Handbook occupational dermatology*. Berlin: Springer, 2000; 47: 382.
- Foti C, Bonamonte D, Mascolo G, et al. The role of 3-dimethylaminopropylamine and amidamine in contact to cocamidopropylbetaine. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 194.
- Opdyke D. Inhibition of sensitization induced by certain aldehydes. *Food Cosmetics. Tossicol.* 1976; 14: 197.
- Dooms - Goossens A. *Allergic contact dermatitis to ingredients used in topically applied pharmaceutical products and cosmetics*. Leuven: University Press. 1983.
- Basketter DA, Allenby CF. Studies of the quenching phenomenon in delayed contact hypersensitivity reactions. *Contact Dermatitis* 1991; 28: 160.
- Guin JD (ed). *Practical contact dermatitis: an handbook for the practitioner*. New York: Mc Graw-Hill, 1995; 150.
- Calnan CD. Studies in contact dermatitis: active sensitization. *Trans St John's Hospital Derm Soc* 1967; 53: 128.
- Meneghini CL, Angelini G. Behavior of contact allergy and new sensitivities on subsequent patch test. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 138.
- Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, et al. Late reaction in patch tests: a 4-year review from a clinic of occupational dermatology. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 81.
- Bruze M, Hedman H, Bjorkner B, et al. The development and course of reaction to gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis* 1955; 33: 386.
- Isaksson M, Lindberg M, Sundberg K, et al. The development and course of patch-test reactions to 2-hydroxyethyl methacrylate and ethylenglycol dimethacrylate. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 292.
- Hellinckx K, Goossens A. Late reaction to paraphenylenediamine are not always an indication of active sensitization: an example. *Contact Dermatitis* 2008, 58: 110.
- Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Immunohistochemistry of lymphocytes and Langerhans cells in long-lasting allergic patch test. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988; 68:116.
- Bygum A, Andersen KE. Persistent reaction after patch testing with TRUE Test TM panels 1 and 2. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 218.
- Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee guida nella diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 251.
- Sertoli A. *Compendio delle malattie cutanee dei lavoratori*. Firenze: Nuova MCS edizioni, 2007: 119.
- Foti C, Bonamonte D, Conserva A, et al. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact dermatitis* 2005; 52; 167.
- Rietschel R, Fowler JF Jr. The role of patch testing. In: *Fisher's contact dermatitis*. Baltimore: William e Wilkins, 1995: 15.
- Sertoli A. *Compendio delle malattie cutanee dei lavoratori*. Firenze: Nuova MCS edizioni. 2007: 20
- Mitchell JC. The angry back syndrome: eczema creates eczema. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 193.
- Maibach HI. The ESS: Excited skin syndrome. In: Riny J e Burg G (eds). *New trends in allergy*. New York: Springer-Verlag, 1981: 208.
- Mitchell JC, Maibach HI. The angry back syndrome: the excited skin syndrome. *Semin Dermatol* 1982; 1: 9.
- Bruze M. What is a relevant contact allergy? *Contact Dermatitis* 1990; 23: 224.
- Ale SI, Maibach HI. Clinical relevance in allergic contact dermatitis. *Dermatosen* 1995; 43: 119.
- Rietschel RL, Fowler JF, Jr. Relevance (explained or not explained), In: *Fisher's contact dermatitis*. Baltimore: William e Wilkins, 1995; 14.
- Lachapelle JM. A proposed relevance scoring system for positive allergic patch test reactions: practical implication and limitation. *Contact Dermatitis* 1997; 43: 275.
- de Groot AC. Clinical relevance of positive patch test reactions to preservatives and fragrances. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 227.
- Fischer J, Adams RM. Determination of relevance. In: Adams RM (ed). *Occupational skin disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; 233.
- 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.

## Dermatite allergica da contatto da prodotti oftalmici: metodiche diagnostiche a confronto

Monica Corazza, Federica Baldo, Maria Michela Lauriola, Maria Rosaria Zampino e Annarosa Virgili

**Riassunto.** I patch test convenzionali con prodotti d'uso oftalmici sono spesso negativi. Per la diagnosi di dermatite allergica da contatto da topici oftalmici la letteratura ha proposto metodiche alternative quali lo stripping, lo scratching, l'uso di Large Finn Chamber. Recentemente è stato proposto anche il pre-trattamento della cute con sodio lauril solfato (SLS). In questo studio 22 pazienti con sospetta dermatite da contatto da prodotti oftalmici sono stati testati con le diverse metodiche per valutarne la sensibilità diagnostica. Tutte sono risultate avere maggiore sensibilità rispetto alla tecnica convenzionale. Si suggerisce l'esecuzione di patch test con topici oftalmici utilizzando dapprima Large Finn Chamber, in quanto metodica pratica, semplice e di facile gestione ambulatoriale. L'esecuzione di patch test con metodiche più impegnative dal punto di vista organizzativo (pre-trattamento con SLS) o, seppur minimamente, invasive (stripping e scratching) potrebbero essere riservate ai casi di forte sospetto diagnostico e risultati negativi con le altre tecniche.

**Parole chiave:** prodotti oftalmici, colliri, dermatite allergica da contatto, patch test, metodi alternativi.

**Summary.** *Allergic contact dermatitis from ophthalmic products: comparison between different diagnostic methods.* The diagnosis of allergic contact dermatitis from ophthalmic products often gives discouraging results, as patch tests with patients' own products are often negative. Alternative procedures of performing patch tests with topical ophthalmic medicaments such as previous stripping or scratching of the skin or the use of Large Finn Chambers have been proposed in the past. Recently, we performed patch tests on previously pre-treated skin with sodium lauryl sulphate (SLS). This method seems promising as it reveals more positive responses than the conventional patch tests. In the present study we performed patch tests with patients' own products using different methods in the same patients, with the aim of comparing the sensitivity of the different procedures proposed until now in the literature. Twenty-two patients with periorbital dermatitis were investigated. We suspected the dermatitis had been caused by topical ophthalmic products due to a highly indicative history or positive stop-restart test. Clinically, 13 subjects had eyelid eczema and 9 had persistent erythematous-edematous reaction with conjunctival hyperemia. In all patients, patch tests were performed with the SIDAPA standard series and the antimicrobials series, containing the most frequent preservatives of ophthalmic products like benzalkonium chloride, phenylmercuric acetate and thimerosal. An integrative series of excipients of topical ophthalmic medicaments (sodium EDTA 1% pet, monobasic sodium phosphate 1% aq, hydroxypropylcellulose 25% alc, hydroxyethylcellulose 25% alc, dibasic sodium phosphate 1% aq) was added. We also carried out patch tests with patients' own eyedrops and ocular ointments as is, with different procedures: using normal Finn Chambers, using Large Finn Chambers, on stripped skin (skin stripped for 10 times), on scarified skin (scratching), on previously treated skin with SLS. Conventional patch test revealed 7.3% of allergies (5 out of 68), while Large Finn chambers 13.8% (9 out of 65) and SLS pre-treatment 14.5% (9 out of 62). Percentages of positive reactions obtained with stripping and scratching were higher: 20.8% (5 out of 24) and 19.2% (5 out of 26) respectively. We conclude that all these procedures increase patch test sensitivity and may enhance response intensity making evaluation and scoring of the reactions easier. In clinical practice we suggest performing patch test with ophthalmic topical products using Large Finn Chambers (a practical, easy-to-perform method which does not require so many visits to the outpatients' clinic). We believe that methods that require more time (pre-treatment with SLS) or that are slightly invasive (stripping and scratching) should be chosen only in the case of highly indicative suspect and negative results obtained with other methods.

**Key words:** ophthalmic drugs, eyedrops, allergic contact dermatitis, patch tests, alternative methods.

## Introduzione

La diagnosi di dermatite allergica da contatto da farmaci oftalmici per uso topico è spesso scoraggiante dal momento che i patch test con i prodotti d'uso risultano spesso negativi e spesso non supportano il sospetto diagnostico emerso dall'anamnesi<sup>1,2</sup>. Per tale motivo in letteratura esistono diversi studi che propongono, per l'esecuzione dei patch test con prodotti oftalmici per uso topico, metodiche differenti quali l'esecuzione di stripping o di scratching della cute prima dell'applicazione dei patch, o l'impiego di Large Finn Chamber.

Recentemente abbiamo proposto l'esecuzione di patch test previo trattamento della cute con sodio lauril solfato (SLS) per testare i topici oftalmici: tale metodica si è rivelata promettente, dato il maggior numero di risultati positivi rispetto a quelli ottenuti con la metodica standard<sup>3,4</sup>.

Questo studio mette a confronto, nello stesso paziente, le differenti metodiche di esecuzione dei patch test con i prodotti oftalmici, al fine di valutare la diversa sensibilità delle metodiche proposte, ad oggi, dalla letteratura.

## Pazienti e metodi

Sono stati reclutati 22 pazienti (numerati dall'1 al 22) affetti da dermatite palpebrale e/o perioculare; nello specifico, sono stati arruolati 11 maschi e 11 femmine, di età media pari a 64 anni (range 22-83).

Il sospetto di dermatite da contatto da prodotti topici oftalmici si basava su di un'anamnesi altamente indicativa o sulla positività del test arresto-ripresa. All'esame obiettivo 13 soggetti presentavano eczema palpebrale e 9 una reazione eritemato-edematosa persistente, accompagnata da iperemia congiuntivale. In 21 casi i prodotti oftalmici erano stati prescritti per glaucoma, mentre in un caso per intolleranza alle lenti a contatto. In un solo paziente l'anamnesi era positiva per atopia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test utilizzando la serie standard SIDAPA<sup>5</sup> e la serie Antimicrobici/conservanti. Quest'ultima contiene i conservanti più frequentemente presenti nei topici oftalmici quali benzalconio cloruro, fenilmercurio acetato e timerosal. Inoltre, tutti i pazienti sono stati testati con una

serie integrativa contenente gli Eccipienti del prodotto oftalmici, ossia sodio EDTA 1% vas, sodio fosfato monobasico 1% acq, idrossipropil cellulosa 25% alc, idrossietilcellulosa 25% alc, sodio fosfato di basico 1% acq.

Dopo approvazione dello studio da parte del Comitato etico e dopo l'acquisizione del Consenso informato da parte dei soggetti arruolati, ogni paziente è stato sottoposto ad ulteriori patch test con i prodotti topici oftalmici utilizzati, nella fatti specie colliri e/o unguenti oftalmici (tabella I).

Per questi ultimi sono state utilizzate le seguenti metodiche:

- a) impiego di Small Finn Chamber su cerotto Scampor (Alpharma AS, Oslo, Norway), in occlusione per 72 h;
- b) impiego di Large Finn Chamber (diametro 12 mm) su cerotto Scampor (Alpharma AS, Oslo, Norway), in occlusione per 72 h;
- c) pre-trattamento della cute con stripping (stripping effettuato per 10 volte sulla stessa area di cute);
- d) pre-trattamento della cute mediante scratching;
- e) pre-trattamento della cute con SLS (applicazione di Large Finn Chamber con dischetto di carta assorbente imbevuto di 40 µg di SLS 0,5% acq per 24 h, successivamente rimosso e sostituito con un nuovo dischetto imbevuto di collirio, lasciato in occlusione per 72 h).

In tutte le suddette metodiche, per uniformare i tempi di contatto con i materiali testati, è stata effettuata un'unica lettura a 72 h.

Per le prime 4 metodiche i controlli negativi erano costituiti da Finn Chamber vuote, lasciate semplicemente in occlusione; per quanto concerne la metodica con SLS, il controllo negativo era costituito da applicazione di Large Finn Chamber con dischetto di carta assorbente imbevuto di 40 µg di SLS 0,5% acq per 24 h, successivamente sostituito da una Finn Chamber vuota, lasciata in occlusione per 24 h.

## Risultati

Per quanto riguarda i patch test con la serie standard SIDAPA sono state osservate 10 reazioni positive in 8 pazienti. In particolare sono state rilevate: 4 reazioni positive a nichel solfato (3 giudicate rilevanti), 3 positività

Tabella I - Risultati dei patch test eseguiti con prodotti topici oftalmici impiegando differenti metodiche.

SLS= sodio lauril solfato; NE= non eseguito

Paziente (No.)	Colliri	Positività con Small Finn Chamber	Positività con Large Finn Chamber	Positività dopo Stripping	Positività dopo Scratching	Positività dopo pretrattamento con SLS
6	Trusopt® (dorzolamide cloridrato)	-	-	+	+	+
8	Trusopt® Betaclar® (befunololo cloridrato)	+	+	+	NE	-
		+	+	+	NE	-
10	Lumigan® (bimatoprost)	-	+	NE	NE	+
	Xalatan® (latanoprost)	-	-	NE	NE	+
12	Timoptol® (timololo)	-	-	NE	++	+
	Betaclar®	+	+	NE	++	+++
	Droptimol® (timololo)	-	-	NE	+	+
13	Carteol® (carteololo idrocloridrato)	-	+	++	++	+
14	Trusopt®	-	-	NE	NE	NE
	Timoptol®	-	+	NE	NE	NE
	Betaclar®	-	-	NE	NE	NE
15	Carteol®	+	+	NE	NE	NE
	Tobradex® (tobramicina e desametasone)	++	++	NE	NE	NE
	Timoptol®	-	-	NE	NE	NE
19	Crystal® (PVP)	-	+	NE	NE	+
22	Tobradex®	-	-	+	NE	+

a timerosal (solo 1 rilevante) e 1 positività non rilevante a colofonia. In 2 pazienti sono state osservate reazioni di dubbia rilevanza rispettivamente a cobalto cloruro e a resina *Myroxylon pereirae*.

Relativamente agli allergeni della serie Antimicrobici/conservanti, è emersa una sola positività, giudicata come non rilevante, a butil idrossi anisolo, mentre per quelli della serie Eccipienti dei prodotti oftalmici non sono comparse positività.

In tutti e 22 i pazienti sono stati eseguiti i patch test con i prodotti d'uso utilizzando la metodica standard, ovvero Finn Chamber normali, per un totale di 68 test. Con questa metodica soltanto nei pazienti No. 8, 12 e 15 sono state osservate reazioni positive rispettivamente a Trusopt® e Betaclar® collirio; a Betaclar® collirio; a Carteol® collirio e a Tobradex® unguento) (tabella I).

Per quanto riguarda invece le altre metodiche di esecuzione di patch test con prodotti oftalmici d'uso:

- in 21 pazienti sono stati testati 65 prodotti utilizzando Large Finn Chamber; sono emerse 9 positività su 7 pazienti (pazienti No. 8, 10, 12, 13, 14, 15, 19);

- in 10 soggetti sono stati testati 24 prodotti pretrattando l'area dei test con stripping; sono risultate 5 positività in 4 pazienti (pazienti No. 6, 8, 13, 22);

- in 11 pazienti sono testati 26 prodotti, su cute pre-trattata mediante scratching; sono state rivelate 5 positività in 3 pazienti (pazienti No. 6, 12, 13);

- in 20 soggetti sono stati testati 62 prodotti previo trattamento dell'area con SLS; sono state osservate 9 reazioni positive in 6 pazienti (pazienti No. 6, 10, 12, 13, 19, 22).

Le positività sono riportate nella tabella I.

## Discussione

In letteratura viene riportato che la metodica standard di esecuzione dei patch test con prodotto d'uso topici oftalmici è in grado di rilevare positività solo nel 19-23% dei casi, anche in caso vi sia un forte sospetto clinico di dermatite allergica da contatto<sup>2,6</sup>. I falsi negativi sono stati dimostrati essere particolarmente frequenti quando ad essere testati sono i beta-bloccanti topici<sup>7-9</sup>.

Dal momento che l'esecuzione dei test ampliando la superficie di contatto con il prodotto è in grado di svelare un maggior numero di positività e di rendere maggiormente definite le reazioni deboli<sup>10</sup>, è stato proposto l'utilizzo di Large Finn Chamber per l'esecuzione di patch test con prodotti oftalmici<sup>11</sup>. Nel nostro studio l'impiego di Large Finn Chamber ha dato 9 positività *vs* le 5 reazioni positive ottenute con la metodica standard, svelando quindi 4 nuove positività, altrimenti ignorate, a conferma della maggiore sensibilità di tale metodica.

Le metodiche dello stripping e dello scratching, andando ad intaccare l'integrità della barriera cutanea, dovrebbero aumentare la penetrazione degli allergeni. Entrambe le metodiche sono state sperimentate con successo con prodotti topici oftalmici ma solo in casi sporadici<sup>9,12,13</sup>. I nostri risultati, ottenuti effettuando il pre-trattamento con stripping in 10 pazienti (24 prodotti testati), hanno dato 5 reazioni positive, facendo emergere 3 positività in più rispetto alla metodica standard. Inoltre lo scratching, effettuato in 11 pazienti (26 prodotti testati), ha rivelato 4 positività in più rispetto alla metodica standard e quella a Betaclar® è risultata di maggiore intensità (paziente No. 12).

SLS è un agente anionico surfattante in grado di danneggiare la barriera cutanea. Il pre-trattamento della cute con tale sostanza è una metodica utilizzata ampiamente nei modelli sperimentali per lo studio della dermatite da contatto irritante<sup>14</sup>. È stato inoltre usato nella pratica clinica al fine di elicitare positività a nichel solfato o ad allergeni deboli<sup>15,16</sup>. In uno studio recente abbiamo dimostrato come il pre-trattamento della cute con SLS è in grado di fornire un maggiore numero di positività ai patch test con prodotti d'uso rispetto alla metodica standard<sup>3,17</sup>.

In questo lavoro il pre-trattamento con SLS

è stato effettuato su una serie più ampia di pazienti (20 soggetti); tale metodica ha permesso di rivelare 8 nuove positività, con una risposta molto intensa (+++) a Betaclar® nel paziente No. 12, confermando la grande sensibilità della metodica. Tuttavia, nel paziente No. 8, 2 prodotti che avevano dato reazioni positive con patch test convenzionale, con l'uso di Large Finn Chamber e con lo stripping, sono risultati negativi con il pre-trattamento con SLS (verosimile falso negativo).

Dal momento che le metodiche prese in analisi in questo lavoro richiedevano da un minimo di 5 a un massimo di 8 accessi all'ambulatorio allergologico, l'esecuzione dei test con tutte le metodiche nello stesso soggetto non è sempre stata possibile per la scarsa compliance dei pazienti (tabella I).

Per questo motivo i dati non sono stati analizzati statisticamente e non è stata effettuata nessuna comparazione dei risultati ottenuti con le differenti metodiche. Considerando comunque la percentuale delle reazioni a patch test valutate come positive rispetto al numero totale di test effettuati, si osserva che con la metodica standard sono risultati positivi il 7,3% dei test, con le Large Finn Chamber il 13,8% (9 su 65 patch test) e con il pre-trattamento con SLS il 14,5% (9 su 62). Con le metodiche di stripping e scratching le risposte positive sono state più numerose, ammontando rispettivamente al 20,8% (5 su 24 patch test) e al 19,2% (5 su 26 patch test) dei test. Tuttavia bisogna sottolineare come queste ultime due metodiche sono state applicate in gruppi numericamente inferiori di pazienti e testando un numero limitato di prodotti.

## Conclusioni

Tutte le metodiche testate hanno permesso di ottenere sia una maggiore sensibilità sia una maggiore definizione delle positività rispetto ai patch test effettuati con la metodica standard.

Il pre-trattamento con SLS, testato in questo studio su di un numero maggiore di pazienti rispetto al nostro lavoro precedente, conferma la sua sensibilità ed utilità anche a livello di pratica clinica. Non va tuttavia trascurata la possibilità di ottenere risposte falsamente negative. Inoltre tale procedura, richiedendo un

numero elevato di accessi ambulatoriali, può risultare di difficile gestione organizzativa.

In attesa di ulteriori dati che supportino l'utilità del pre-trattamento con SLS nella pratica clinica, l'esecuzione di patch test con prodotti topici oftalmici utilizzando Large Finn Chamber risulta essere la metodica più pratica, dal momento che tali test sono di facile applicazione e non richiedono un maggior numero di accessi ambulatoriali. Solo in caso di risultati negativi si potrebbe passare all'esecuzione di patch test con metodiche più impegnative (pre-trattamento con SLS) o, seppur minimamente, invasive (stripping e scratching).

### Bibliografia

1. 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.
2. Corazza M, Zampino MR, Virgili A. Doubtful value of patch testing for suspected contact allergy to ophthalmic products. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 70.
3. Corazza M, Virgili A. Allergic contact dermatitis from ophthalmic products: can pre-treatment with sodium lauryl sulphate increase patch test sensitivity? *Contact Dermatitis* 2005; 52: 1.
4. Chaudhari PR, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from ophthalmics: 2007. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 11.
5. Angelici G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee-guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
6. Ockenfels HM, Seemann U, Goos M. Contact allergy in patients with periorbital eczema: an analysis of allergens. *Dermatology* 1997; 195: 119.
7. Carriere M, Giordano-Labadie F, Schwarze H P, et al. Difficulties in the interpretation of patch test reactions to ophthalmic  $\beta$ -blockers. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 319.
8. Statham BN. Failure of patch testing with levobunolol eyedrops to detect contact allergy. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 365.
9. Wilkinson M. False-negative patch test with levobunolol. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 264.
10. Brasch J, Szliska C, Grabbe J. More positive patch test reactions with larger test chambers? *Contact Dermatitis* 1997; 37: 118.
11. Gailhofer G, Ludvan M. 'Beta-blockers': sensitizers in periorbital allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 262.
12. Frosch P J, Weickel R, Schmidt T, et al. Nebenwirkungen von ophthalmologischen Externa. *Z Hautkr* 1988; 63: 126.
13. Akita H, Akamatsu H, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis due to phenylephrine hydrochloride, with an unusual patch test reaction. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 232.
14. Tupker R A, Willis C, Berardesca E, et al. Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests: a report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 53.
15. Seidenari S, Motolese A, Belletti B. Pre-treatment of nickel test areas with sodium lauryl sulfate detects nickel sensitivity in subjects reacting negatively to routinely performed patch tests. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 88.
16. Agner T, Johansen J D, Overgaard L, et al. Combined effects of irritants and allergens: synergistic effects of nickel and sodium lauryl sulfate in nickel-sensitized individuals. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 21.
17. Cyran C, Maibach H. Alternative vehicles for diagnostic patch testing: an update. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143: 91.

## Potenziale sensibilizzante di alcuni concianti vegetali e di alcune pelli conciate al vegetale

Paolo Lisi<sup>1</sup>, Leonardo Bianchi<sup>1</sup>, Caterina Foti<sup>2</sup>, Paolo Pigatto<sup>3</sup>, Fabio Ayala<sup>4</sup>, Massimo Gola<sup>5</sup>, Antonio Cristaudo<sup>6</sup>, Donatella Schena<sup>7</sup>, Rossano Hermes Valsecchi<sup>8</sup> e Luca Stingeni<sup>1</sup>

**Riassunto.** *Introduzione:* l'eczema dei piedi, nel 3-11% dei casi, è causato da un'allergia da contatto da scarpe, per lo più dovuta a gomma, collanti, concianti chimici, coloranti, alcuni conservanti del cuoio e accessori metallici. I concianti vegetali sembrano avere minore rilevanza rispetto a quelli chimici nell'etiologia della dermatite allergica da contatto da calzature. Il loro potenziale sensibilizzante, tuttavia, è stato poco indagato. *Obiettivi:* precisare a) la concentrazione ottimale per saggiare mediante patch test i quattro concianti vegetali più largamente utilizzati e/o più ricchi di tannini (castagno, mimosa, quebracho e tara) e b) la prevalenza delle reazioni positive (irritanti e allergiche) agli stessi e a due pelli conciate al vegetale (cuoio da suola, vacchetta). *Materiali e metodi:* durante la fase 1 è stata valutata la concentrazione ottimale dei 4 concianti vegetali, mediante patch test, veicolandoli in vaselina e a concentrazioni scalari (5, 2 e 1%), in 100 soggetti con patologie dermatologiche di natura varia. Durante la fase 2 è stato valutato il potenziale sensibilizzante e irritante dei 4 concianti vegetali al 2% in vaselina e delle due pelli conciate al vegetale saggiate come tali in 563 pazienti consecutivi sottoposti a patch test per sospetta dermatite da contatto o per malattie cutanee a presunta patogenesi allergica. *Risultati e discussione:* lo studio ha documentato che la concentrazione ottimale per testare i concianti vegetali è il 2% in vaselina e che le reazioni positive ritardate ai concianti sono molto rare (0,4%) e clinicamente non rilevanti, mentre quelle alle pelli conciate sono più frequenti (1,2%), anche se solamente in 3 dei 7 pazienti erano verosimilmente rilevanti. Queste ultime, non associate a patch test positivo ai singoli concianti, potrebbero essere dovute a prodotti chimici utilizzati (ad esempio, conservanti) o accidentalmente introdotti durante il ciclo produttivo, o a nuovi composti di reazione tra le sostanze chimiche presenti.

**Parole chiave:** concianti vegetali, pelli conciate al vegetale, potenziale irritante, potenziale sensibilizzante, patch test.

**Summary.** *Sensitization potentials of some vegetable tans and vegetable-tanned skins.* *Background:* foot eczema is caused by shoe contact allergy in 3-11% of the cases. The most common sensitizers are represented by rubber, adhesives, chemical tans, dyes, several biocides and, the last but not the least, metal accessories. Vegetable tans would be less important than chromium salts in the etiology of footwear allergic contact dermatitis. However, few studies have been made on their sensitization potential. *Objectives:* the two goals for this study were to determine a) the optimal patch testing concentration for the four most widely used and rich of tannins vegetable tans (chestnut, mimosa, quebracho and tara) and b) the prevalence of irritant and allergic reactions to the four vegetable tans and two vegetable-tanned skins (sole leather, vacchetta). *Materials and Methods:* in phase 1 find the optimal patch testing concentration of the four vegetable tans diluted in petrolatum; this was evaluated by a serial dilution test (5, 2 and 1%) in 100 subjects with various skin diseases. In phase 2, sensitization and irritation potential of the four vegetable tans in petrolatum 2% and the two vegetable-tanned skins were investigated in 563 patients patch tested for eczematous dermatitis or any suspected allergic skin disorder. *Results and discussion:* the study demonstrates that optimal concentration to test vegetable tans in petrolatum is 2% and that delayed positive reactions to tans are very rare (0.4%) and not clinically relevant, while those to vegetable-tanned skins (1.2%) are more frequent but probably relevant only in 3 of the 7 patients. These last three cases were not associated to positive patch tests to single tan; therefore, they could be due to preservatives, chemical contaminants or reaction compounds introduced accidentally during the production cycle.

**Key words:** vegetable tans, vegetable-tanned skins, irritation potential, sensitization potential, patch test.

<sup>1</sup>Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia; <sup>2</sup>Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina interna, Immunologia e Malattie infettive, Università di Bari; <sup>3</sup>Sezione di Dermatologia, IRCCS Ospedale Galeazzi, Università di Milano; <sup>4</sup>Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Patologia sistematica, Università di Napoli Federico II; <sup>5</sup>U.O. di Dermatologia allergologica, Dipartimento di scienze dermatologiche, Università e Azienda sanitaria di Firenze; <sup>6</sup>Istituto dermatologico San Gallicano, IRCCS, Roma; <sup>7</sup>Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Scienze biomediche e chirurgiche, Università di Verona; <sup>8</sup>USC Dermatologia, Ospedali riuniti di Bergamo.

Prof. Paolo Lisi, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Policlinico Monteluce, Via Brunamonti 22, 06122 Perugia (e-mail: plisi@unipg.it).

La ricerca è stata patrocinata dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA).

Accettato per la pubblicazione il 26 aprile 2008.

## Introduzione

Leczema dei piedi è causato, nel 3-11% dei casi, da un'allergia da contatto da scarpe<sup>1</sup>. La sua prevalenza, tuttavia, varia in rapporto alla modalità di esecuzione dei patch test, risultando più elevata quando sono saggiati, oltre agli allergeni della serie standard, anche quelli delle serie integrative<sup>2</sup>.

In Italia, nel quinquennio 1994-1998, le calzature erano coinvolte in 581 dei 14.387 pazienti con dermatite da contatto (DC) extraprofessionale sottoposti a patch test dal GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali), e pertanto in una percentuale pari al 4,1%, leggermente superiore a quella del decennio precedente (3,3%)<sup>3</sup>. Nello stesso periodo anche la DC professionale nei calzaturieri era piuttosto frequente, essendo stata diagnosticata nel 14,6% di 246 operai che lavoravano in 5 diverse fabbriche italiane; questa era di natura irritante nell'8,1% dei soggetti e di natura allergica nel 6,5%<sup>4</sup>.

Attualmente, le cause più comuni di dermatite allergica da contatto (DAC) da calzature sono gli allergeni della gomma (mercaptobenzotiazolo, tiurami, tiouree, dodecilmercaptano), i collanti (colofonia, resina *p-ter*-butilfenolformaldeidica), i concianti chimici (potassio bicromato, formaldeide, glutaraldeide), i coloranti (*para*-fenilendiamina, bruno Bismark), alcuni conservanti del cuoio (dodecilmercaptano, timerosal) e, non ultimi, gli accessori metallici (nichel solfato), sia nei paesi occidentali<sup>5,6</sup> che in quelli orientali<sup>7,8</sup>. Le differenze nella prevalenza sono in parte condizionate dalle diverse abitudini di vita.

Nel passato è stato riportato che la DC da scarpe era piuttosto frequente in India: la ragione di ciò sarebbe da attribuire al clima caldo-umido e all'uso poco diffuso di calzini durante l'estate e la stagione delle piogge<sup>9,10</sup>. Negli Stati Uniti d'America<sup>11-13</sup> e in Inghilterra<sup>14,15</sup> sono stati più volte segnalati casi di DAC dei piedi da sandali di pelle di bisonte conciata nell'India dell'Est, con patch test positivo alla pelle come tale. Fu prospettato che la sintomatologia fosse da attribuire all'uso di concianti vegetali, nonostante il numero più o meno elevato di pazienti sensibilizzati a bicromato di potassio. I concianti vegetali, tuttavia, sembrano avere minore rilevanza rispetto a quelli chimici nell'eziologia della DAC da calzature,

anche se il loro potenziale sensibilizzante è stato poco indagato. Tra i concianti vegetali, quelli più spesso utilizzati sono gli estratti di castagno, mimosa e quebraco, in quanto molto ricchi di tannini; negli ultimi anni anche l'impiego di tara è divenuto più frequente. Non di rado questi estratti sono usati in combinazione per la concia dei pellami.

Obiettivi della nostra ricerca policentrica sono stati quelli di precisare *a*) la concentrazione ottimale per saggiare mediante patch test 4 concianti vegetali (castagno, mimosa, quebracho e tara) e *b*) la prevalenza delle reazioni positive (irritanti e allergiche) agli stessi e a 2 pelli conciate al vegetale (cuoio da suola, vacchetta).

## Materiali e metodi

La ricerca è stata condotta in 2 fasi. Durante la fase 1 è stata valutata, mediante patch test, la concentrazione ottimale dei 4 concianti vegetali (castagno, mimosa, quebraco e tara) veicolati in vaselina, saggiandoli a concentrazioni scalari (5, 2 e 1%). Gli estratti, fornitici dal Comprensorio del Cuoio toscano\*, erano stati ottenuti mediante un processo che prevedeva le fasi di triturazione del prodotto grezzo (corteccia o foglia o frutto), estrazione in soluzione acquosa, concentrazione-filtrazione ed essiccazione.

Dopo approvazione dello studio da parte del Comitato etico e dopo consenso informato scritto, sono stati testati 100 soggetti di entrambi i sessi (35 maschi e 65 femmine), di età compresa tra 13 e 89 anni (età media: intero campione, 45,7 anni; maschi, 45,5; femmine, 45,9), visitati negli ambulatori o ricoverati nelle Sezioni di Bari e di Perugia per patologie dermatologiche di natura varia. Di queste, 57 erano di tipo eczematoso: DAC in 20, DC irritante (DCI) in 18, dermatite atopica (DA) in 10, disidrosi in 5, dermatite nummulare in 4.

Durante la fase 2 è stato valutato il potenziale sensibilizzante e irritante dei 4 concianti vegetali e di 2 pelli conciate al vegetale (cuoio da suola, vacchetta). Di ognuna di queste ultime, forniteci dal Comprensorio sopradetto, è stato

\* Consorzio "Vera pelle italiana conciata al vegetale" e Consorzio "Vero cuoio italiano" (P.zza Spalletti Stellato 12, 56024 Ponte a Egola (PI))

saggiato, mediante patch test, un quadratino di 5 mm di lato e di 1-2 mm di spessore.

Allo scopo sono stati arruolati 563 pazienti consecutivi di entrambi i sessi (202 maschi, 361 femmine), di età compresa tra 6 e 90 anni (età media: intero campione, 44,8 anni; maschi, 46,1; femmine, 43,6), sottoposti a patch test per sospetta DC o per malattie cutanee a presunta patogenesi allergica nelle strutture partecipanti allo studio. In tutti sono stati saggiati gli allergeni della serie standard SIDAPA e, quando necessario, quelli di alcune serie integrative. I risultati dei test cutanei, i dati anagrafici, quelli relativi a costituzione atopica e la diagnosi conclusiva sono stati registrati in una scheda elettronica predisposta per l'elaborazione statistica.

Sia nella prima che nella seconda fase il patch test è stato eseguito e valutato secondo i criteri proposti nelle linee guida consigliate da SIDEV/GIRDCA e adottati da SIDAPA<sup>16</sup>.

## Risultati

### Fase 1

Sono state riscontrate 5 reazioni positive in 2 soggetti, rispettivamente a castagno e tara in uno e a castagno, mimosa e quebraco nell'altro, ma solo alla concentrazione del 5%. In considerazione di ciò e del fatto che le reazioni eritemato-edematose osservate a 48 h erano strettamente localizzate all'area di applicazione dell'apparato testante e che le stesse si sono attenuate nettamente nelle ore successive, le reazioni sono state ritenute di natura irritante. Pertanto, si è concluso che la concentrazione ottimale per saggiare i 4 concianti era quella del 2%.

### Fase 2

In 82 dei 563 pazienti indagati (14,6%) l'anamnesi familiare era positiva per atopìa mucosale (rino/congiuntivite e/o asma), mentre in 154 (27,4%) l'anamnesi personale era indicativa di DA e/o di atopìa mucosale. Le categorie professionali più rappresentate erano quelle degli impiegati/insegnanti (121; 21,5%), delle casalinghe (107; 19,1%), degli addetti a igiene e pulizia (18; 3,2%), dei muratori/pavimentisti (13; 2,3%) e delle parrucchiere/estetiste (13; 2,3%).

Al termine dell'iter diagnostico, sulla base

dei parametri presi in considerazione (obiettività clinica e sintomatologia soggettiva, dati anamnestici, risultati dei patch test, epicrisi), è stata posta diagnosi di: a) DCI in 171 pazienti (30,4%), da cause professionali in 60 (10,7%) e da cause extraprofessionali in 111 (19,7%). La sintomatologia, in particolare, era indotta dai pellami in 10 (5,8%) ed era riconducibile a fattori professionali in 1 e alle scarpe in 9; b) DAC in 205 pazienti (36,4%), di cui 26 (4,6%) di natura professionale e 179 (31,8%) di natura extraprofessionale. I pellami erano implicati in 18 soggetti (8,8%), da cause professionali in 1 e da calzature in 17; c) DA in 35 (6,2%); d) altre patologie in 152 (27,0%). Pertanto, il ruolo eziologico delle calzature è stato documentato in 26 dei 376 soggetti affetti da DC (6,9%); questa aveva patogenesi allergica in 17 e irritante in 9 ed era sempre di tipo extra-professionale.

Una o più reazioni positive al patch test sono state osservate in 269 pazienti (47,8%), 74 dei quali (27,5%) di sesso maschile e 195 (72,5%) di sesso femminile (tabella I). Gli allergeni più spesso implicati nei 18 soggetti con DAC da scarpe sono risultati essere, in ordine decrescente di frequenza, potassio bicromato (in 15), cobalto cloruro, nichel solfato (in 5), *p*-fenilendiamina, resina *p-ter*-butil-fenolformaldeidica (in 3), mercaptobenzotiazolo (in 2).

Le reazioni positive ai concianti vegetali e quelle alle pelli conciate al vegetale sono riportate nella tabella II. Queste sono state rinvenute in 18 pazienti (3,2%): erano di tipo irritante in 9 e di tipo allergico nei rimanenti 9. Quelle allergiche (1,6%) sono state riscontrate in 5 maschi (2,5%) e in 4 femmine (1,1%), di età media pari a 42,4 anni. In 2 soggetti l'anamnesi familiare era positiva per atopìa e in 3 coesisteva atopìa personale. In 6 soggetti, al termine dell'iter diagnostico, è stata posta diagnosi di DAC extraprofessionale, indotta da scarpe in 3; nei rimanenti 3 coesistevano patologie non eczematose.

Le reazioni allergiche erano indotte (tabella II) dal cuoio da suola in 6 (figura 1), dalla vacchetta in 3, dall'estratto di mimosa in 1 e da quello di tara in 1; in 2 di questi la sensibilizzazione al cuoio da suola coesisteva con quella a vacchetta, mentre la sensibilizzazione all'estratto di mimosa e quella all'estratto di tara erano isolate. In 7 dei 9 soggetti era pure presente sensibilizzazione a uno o più allergeni della serie standard SIDAPA: potassio

Tabella I - Reazioni positive osservate in 563 pazienti consecutivi sottoposti a patch test per sospetta dermatite da contatto o per malattie cutanee a presunta patogenesi allergica.

Allergeni	Concentrazione* (%)	Casi positivi°	
		No.	%
Nichel solfato	5	132 (5)	49,1
Cobalto cloruro	1	32 (5)	11,9
Potassio bicromato	0,5	30 (14)	11,2
Profumi mix sorbitan sesquioleato	8	28 (1)	10,4
Balsamo del Perù	25	20 (1)	7,4
p-Fenilendiamina base	1	19 (3)	7,1
Disperso blu 124	1	11 (1)	4,1
Kathon CG®	0,01	10 (0)	3,7
Neomicina solfato	20	10 (1)	3,7
Resina p-ter-butilfenolformaldeidica	1	10 (3)	3,7
Mercaptobenzotiazolo mix	2	8 (2)	3,0
Dibromodicianobutano	0,3	7 (1)	2,6
Formaldeide	1	7 (2)	2,6
Lyrall®	5	7 (0)	2,6
Disperso giallo 3	1	6 (2)	2,2
Lanolina alcoli	30	5 (0)	1,9
Parabeni mix	16	5 (0)	1,9
Colofonia	20	4 (0)	1,5
Mercaptobenzotiazolo	2	4 (2)	1,5
Tiurami mix	1	4 (1)	1,5
Benzocaina	5	3 (1)	1,1
Corticosteroidi mix	3	3 (0)	1,1
Resina epossidica	1	2 (0)	0,7

\* Tutti in vaselina, salvo Kathon CG® e formaldeide in acqua

° Tra parentesi le reazioni positive in 18 soggetti con DAC da scarpe

Tabella II - Reazioni positive ai concianti vegetali e alle pelli conciate al vegetale, osservate in 18 dei 563 pazienti sottoposti a patch test.

Prodotti saggiati	Concentrazione	Reazioni positive:	
		irritanti	allergiche
Castagno (estratto)	2*	-	-
Mimosa (estratto)	2*	-	1
Quebracho (estratto)	2*	-	-
Tara (estratto)	2*	-	1
Cuoio da suola	c.t.	7	6
Vacchetta	c.t.	8	3

\* in vaselina

bicromato in 3; balsamo del Perù, formaldeide, mercaptobenzotiazolo, nichel solfato e profumi mix rispettivamente in 2; dibromodicianobutano, disperso giallo 3, p-fenilendiamina, Kathon GC®, Lyrall® e resina p-ter-butilfenolformaldeidica in uno.

Nei 9 pazienti con reazioni irritanti, queste erano causate dalla vacchetta in 8 e dal cuoio da suola in 7; in 6 di questi la reazione al cuoio da suola coesisteva con quella a vacchetta.

## Discussione

La storia dei concianti vegetali si perde nella storia dei tempi, anche perché l'esigenza di utilizzare e, di conseguenza, lavorare le

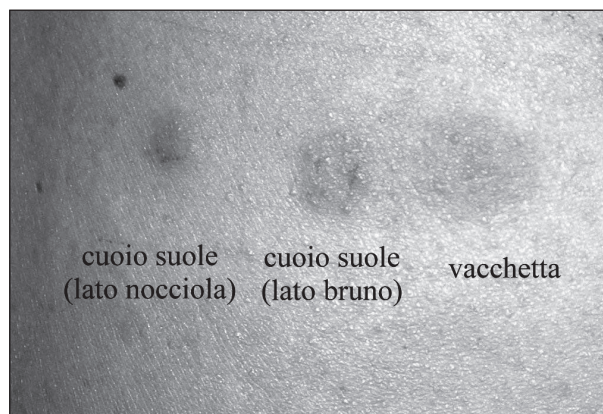


Figura 1 - Patch test positivo a cuoio da suola e vacchetta.

pelli animali risale all'epoca paleolitica. E' verosimile che inizialmente le pelli fossero solo ammorbidite con grasso o altre sostanze, ma poi si sentì l'esigenza di privarle del pelo; in epoca egizia, tuttavia, l'uso dei concianti e dei coloranti vegetali era largamente diffuso. Quello dei concianti minerali (soprattutto sali di cromo, ma anche di alluminio, ferro, zirconio, titanio), invece, è molto più recente, risalendo ai primi anni del secolo scorso, così come l'introduzione di nuovi macchinari nel processo produttivo, tra i quali i cosiddetti bottali o botti che hanno sostituito le fosse.

I concianti vegetali (ottenuti per estrazione da corteccia, rami, foglie, galle e/o frutti di

Tabella III - Fasi di lavorazione delle pelli.

**Raccolta delle pelli grezze** (bovine, ovine e caprine; maiale e cervo; rettili e pesci)

**Sterilizzazione** (mediante salatura, salamoia o essiccamento)

**Rinverdimento** (immersione in acqua), **scarnatura** (rimozione meccanica della "carne" dalla superficie interna) e depilazione (in soluzione acquosa di calce con solfuro di sodio)

**Concia** (minerale o al cromo, vegetale o al tannino, mista; le sostanze concianti si legano stabilmente alle fibre collagene delle pelli rendendole insolubili in acqua)

**Ingrasso e tintura**

**Rifinitura** (con lucidante e spazzolatura oppure con smerigliatura; lucidatura con cere, gommalacca, resine sintetiche emulsionate, pigmenti)

piante diverse) sono tuttora largamente utilizzati nel mondo, anche se il processo di concia è piuttosto lungo e il cuoio ottenuto è più duro, meno malleabile e pertanto più difficile da lavorare rispetto a quello al cromo. Per tali ragioni il cuoio al vegetale è usato soprattutto per la produzione delle suole.

Tutti gli estratti vegetali impiegati nella concia dei pellami contengono quantità variabili (fino al 60% e oltre) di tannini che sono costituiti da numerose macromolecole di derivazione fenolica, solubili in acqua; sono pure presenti altre sostanze come zuccheri, sali minerali, acidi organici.

I concianti vegetali più utilizzati sono quelli di castagno, quebracho e mimosa, ma anche quelli di quercia, tara e mirabolano trovano largo impiego.

Il castagno è una pianta originaria dell'Asia minore, ancora molto diffusa nell'Europa mediterranea, il cui tannino è particolarmente adatto per la concia di pelli destinate alla fabbricazione di suole. Questo, infatti, è ricco di gruppi acidi e di acidi organici, con pH generalmente intorno a 3: tutto ciò consente un legame saldo con le strutture dermiche e pertanto la produzione di un cuoio compatto ma flessibile, elastico, di colore bruno-verdastro, resistente alla luce e con buona impermeabilità all'acqua.

Il tannino di quebracho è ottenuto dal quebracho colorado (*Schinopsis lorentzii*), un albero presente in vaste aree della parte settentrionale del Sud America e in particolare nella regione del Chaco. Il legno del quebracho è molto duro e robusto, anche per l'alto contenuto di tannini di tonalità bruno-rosata.

L'estratto di mimosa, ricavato da varie specie di acacia diffuse in Australia, Sud Africa e Brasile, ha un contenuto di sostanze tanniche inferiore a quello di castagno e quebracho. Per la sua tonalità, che varia dal beige al rossastro, e per la sua elevata capacità di diffusione, che

migliora la penetrazione di altri tannini, è molto impiegato, unitamente al castagno, nella concia del cuoio da suola.

L'estratto di tara, ottenuto dal frutto della relativa pianta che cresce nel Centro e Sud America, è sempre più utilizzato nel mondo conciario, poiché consente di ottenere prodotti di eccellente morbidezza, di colore giallo paglierino e abbastanza stabili alla luce.

Le scarpe conciate al vegetale hanno mercato piuttosto fiorente, anche se condizionato dalle mode, dalle abitudini e dagli stili di vita. Il loro uso, inoltre, trova indicazione nei pazienti allergici ai cromati che rappresentano ancora la prima causa di reazioni positive al patch test nei pazienti con DAC da calzature in alcuni centri di studio del Belgio<sup>5</sup>, dell'Inghilterra<sup>17</sup>, d'Israele<sup>18</sup> e dell'India<sup>10</sup>. Il dato risulta confermato anche dai nostri 18 soggetti con DAC da calzature (in 15 su 18), nonostante l'impiego ormai consolidato e sempre più diffuso, specie tra i giovani, delle scarpe di gomma.

Il nostro studio ha inoltre documentato che le reazioni positive ritardate al patch test con i quattro concianti vegetali presi in esame sono molto rare. Queste infatti sono state riscontrate in 2 dei 100 soggetti (2,0%) della fase 1 e in 2 dei 563 (0,4%) della fase 2: nei primi sono state osservate complessivamente 5 reazioni (2 a castagno e una rispettivamente a mimosa, quebracho e tara), tutte giudicate irritanti per le caratteristiche morfologiche delle stesse e perché rinvenute solo alla concentrazione del 5%; nei secondi, 2 maschi non atopici affetti da prurito *sine materia*, le reazioni positive (rispettivamente a mimosa e tara al 2% in vaselina), non avevano rilevanza clinica. Esse, per di più, non coesistevano con quelle osservate ai due prodotti finiti saggiati (cuoio da suola, vacchetta).

La concentrazione del 2%, che abbiamo utilizzato durante la fase 2 dello studio, non trova riscontro in letteratura, nonostante che

i concianti vegetali siano stati più volte segnalati nella seconda metà del secolo scorso come potenziali allergeni<sup>11-15</sup>. I patch test, tuttavia, sono stati eseguiti solo da Calnan e Sarkany<sup>14</sup> nel 1959 con mimosa, mirabolano e quebracho e da Bajaj *et al*<sup>10</sup> nel 1991 con mimosa, mirabolano e baboot all'1% in acqua, sempre con esito negativo.

Le reazioni positive ai prodotti finiti testati come tali, infine, meritano un breve commento in quanto la loro prevalenza è risultata piuttosto elevata (16/563; 2,8%). In 9 dei 16 soggetti, però, queste sono state giudicate irritanti e solo in 3 dei rimanenti 7 soggetti avevano verosimilmente rilevanza, in quanto i pazienti presentavano DAC da scarpe e polisensibilizzazione.

In conclusione, il nostro studio policentrico ha documentato che il potenziale sensibilizzante dei concianti vegetali esaminati è molto basso e che le reazioni irritanti ai due prodotti finiti (cuoio da suola e vacchetta) sono verosimilmente da attribuire alla metodica del patch test, che comporta una compressione del materiale saggiato da parte dell'apparato testante per 48 ore. Meno agevole l'interpretazione delle reazioni allergiche ai prodotti finiti, in quanto nessuno dei 7 soggetti con reazioni positive ai pellami conciati è risultato allergico ad almeno uno dei quattro concianti vegetali saggiati. Ne sembra derivare che nei due prodotti finiti, oltre ai conservanti (TCMTB, benzalconio cloruro, metilene-bis-tiocianato, ditiocarbammato, miscele fenoliche non clorurate), possano essere presenti contaminanti chimici accidentalmente introdotti durante il ciclo produttivo o che durante questo si formino nuovi composti di reazione tra i quattro concianti vegetali, anche perché gli eventuali residui chimici (conciante, ingrassante) non stabilmente fissati ai gruppi carbossilici delle proteine della pelle sono rimossi dai ripetuti lavaggi in acqua.

Queste reazioni allergiche pertanto, potrebbero essere correlate alla presenza di altri prodotti chimici (come, ad esempio, conservanti quali TCMTB, benzalconio cloruro, metilene-bis-tiocianato, ditiocarbammato, miscele fenoliche non clorurate TCMTB, benzalconio cloru-

ro, metilene-bis-tiocianato, ditiocarbammato, miscele fenoliche non clorurate) utilizzati o accidentalmente introdotti durante il ciclo produttivo, o a nuovi composti di reazione tra le sostanze chimiche presenti.

**Ringraziamenti:** gli Autori sono grati al Dr. Domenico Castiello, Direttore del Polo Tecnologico Conciario (Castelfranco di Sotto, Pisa) per la preziosa collaborazione tecnica.

## Bibliografia

1. Taylor JS, Podmore P. Shoes. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin J-P (eds). Textbook of contact dermatitis. 3<sup>rd</sup> edition. Berlin: Springer-Verlag, 2001; 751.
2. Francalanci S, Giorgini S, Ricci L, et al. Patch testing by additional series of allergens: results of a 3-year period. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2001; 55: 69.
3. Lisi P, Stingeni L, Pigatto P, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulla dermatite da contatto in Italia (1994-1998). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 30.
4. Mancuso G, Reggiani M, Berdondini RM. Occupational contact dermatitis in shoemakers. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 17.
5. Nardelli A, Taveirne M, Drieghe J, et al. The relation between the localization of foot dermatitis and the causative allergens in shoes: a 13-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 201.
6. Warsaw EM, Schram SE, Belsito DV, et al. Shoe allergens: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American contact dermatitis group, 2001-2004. *Dermatitis* 2007; 18: 191.
7. Rani Z, Hussain I, Haroon TS. Common allergens in shoe dermatitis: our experience in Lahore, Pakistan. *Int J Dermatol* 2003; 42: 605.
8. Chowdhuri S, Ghosh S. Epidemio-allergological study in 155 cases of footwear dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 319.
9. Bajaj AK, Gupta SC, Chatterjee AK, et al. Shoe dermatitis in India. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 372.
10. Bajaj AK, Gupta SC, Chatterjee AK, et al. Shoe dermatitis in India: further observations. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 149.
11. Lynch PJ, Rudolph AJ. Indian sandal strap dermatitis. *JAMA* 1969; 209: 1906.
12. Pilgrims RE, Fleagle GS. Indian sandal strap dermatitis. *JAMA* 1970; 211: 1378.
13. Minkin W, Cohen HJ, Frank SB, et al. Contact dermatitis to East Indian leather. *Arch Dermatol* 1971; 103: 522.
14. Calnan CD, Sarkany I. Studies in contact dermatitis. IX. Shoe dermatitis. *Trans St John's Hosp Derm Soc* 1959; 43: 8.
15. Calnan CD, Cronin E. Vegetable tans in leather. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 295.
16. Angelini G, Bonamonte D, Cusano F, et al. Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. Edizione 1998. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
17. Holden CR, Gawkrödger DJ. 10 years' experience of patch testing with shoe series in 230 patients: which allergens are important? *Contact Dermatitis* 2005; 53: 37.
18. Trattner A, Farchi Y, David M. Shoe contact dermatitis in Israel. *Dermatitis* 2003; 14: 12.

## Proposta terapeutica

# Efficacia dell'immunoterapia sublinguale in soggetti adulti con dermatite atopica e sensibilizzazione agli acari della polvere: studio prospettico in aperto

Gianni Cadario<sup>1</sup>, Antonella Appino<sup>1</sup> e Massimo Milani<sup>2</sup>

**Riassunto.** *Obiettivo:* valutare in uno studio prospettico l'efficacia e la tollerabilità della immunoterapia sublinguale (ITSL) con estratti standardizzati di acari della polvere (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*; SLITone®, ALK-Abellò S.p.A., Milano) in pazienti con dermatite atopica (DA) lieve-moderata e sensibilizzazione agli acari della polvere. *Materiali e metodi:* sono stati arruolati 86 pazienti con DA (53 donne e 33 uomini; età: 18-60 anni) con sensibilizzazione agli acari della polvere (IgE specifiche > Classe 2) e sottoposti a ITSL per almeno 12 mesi. Obiettivo primario dello studio è stato la valutazione delle variazioni dello SCORAD e dell'utilizzo dei farmaci sintomatici. Risultati: al basale il valore dello SCORAD era di  $43,3 \pm 13,7$  (range: 18-84). Dopo un anno di trattamento, lo SCORAD si è ridotto a  $23,7 \pm 13,3$  (range: 0-65;  $p=0,0001$ ). Il trattamento con ITSL si è accompagnato ad una riduzione significativa dei livelli delle IgE specifiche ( $p=0,001$ ) e dell'utilizzo dei farmaci topici. Non sono stati osservati eventi avversi gravi. *Conclusioni:* questo studio evidenzia che l'ITSL specifica riduce in modo rilevante lo SCORAD in soggetti adulti con DA e sensibilizzazione agli acari della polvere. Futuri studi in doppio cieco verso placebo potranno valutare il reale ruolo dell'immunoterapia specifica nel trattamento della DA.

**Parole chiave:** dermatite atopica, immunoterapia specifica, acari della polvere.

**Summary.** *Sublingual immunotherapy efficacy in adult patients with atopic dermatitis sensitized to house dust mite: a pilot study. Background:* specific subcutaneous immunotherapy with house dust mite (HDM) preparations has recently been shown to improve skin lesions in patients with atopic dermatitis (AD). So far, there is less data regarding the efficacy and safety of specific sublingual immunotherapy (SLIT) in patients with AD. *Objective:* evaluate in an open non-controlled, non-randomized pilot trial the effects of SLIT with HDM allergen extracts preparation (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*; SLITone®, ALK-Abellò S.p.A., Milan, Italy) on SCORAD in adult patients with mild-moderate AD. *Materials and Methods:* 86 subjects (53 women and 33 men; between 18 and 60 years of age) with AD and IgE-proved HDM sensitivity (Class >2) were enrolled in the trial after their informed consent. Exclusion criteria were severe asthma and treatment with systemic or high potent topical corticosteroids or immunosuppressant agents. Patients were treated with SLIT for at least 12 months. SCORAD was evaluated at baseline and after 12 months of treatment. *Results:* baseline SCORAD value (mean  $\pm$  SD) was  $43.3 \pm 13.7$  (range: 18-84). After 1 year of SLIT, SCORAD value was reduced to  $23.7 \pm 13.3$  (range: 0-65;  $p=0.0001$ ; unpaired T-Test vs baseline). This was a 46% reduction in SCORAD in comparison with baseline time. A significant improvement, defined as a SCORAD reduction of >30%, was observed in 51 out of 86 patients (59.2%). In 5 patients (5.9%) the SCORAD value did not change at the end of the observation period. In 30 patients (34.9%) the SCORAD reduction after SLIT was  $\leq 30\%$  in comparison with baseline. Specific-IgE serum levels were significantly ( $p=0.001$ ) reduced after SLIT. No severe adverse events were observed during the trial. *Conclusions:* in this open non-controlled trial the SLIT with HDM extracts in patients with mild-moderate AD was effective in reducing the SCORAD after 1 year of SLIT treatment. In addition, the treatment was very well tolerated. Treatment with SLIT, furthermore, has allowed a gradual and relevant reduction of concomitant therapies with corticosteroids and immunosuppressants. Present results require further controlled trials in order to confirm the potential clinic benefit of SLIT in this clinical setting.

**Key words:** atopic dermatitis, specific immunotherapy, house dust mite.

<sup>1</sup>S.C. Allergologia e Immunologia clinica, Azienda ospedaliera San Giovanni Battista di Torino (Molinette), Torino; <sup>2</sup>Direzione medica ALK-Abellò S.p.A., Lainate (Milano).

Dr. Massimo Milani, Dipartimento medico ALK-Abellò S.p.A., Via Ramazzotti 12, 20020 Lainate (Milano) (e-mail: massimo.milani@alk-abello.com).  
Accettato per la pubblicazione il 21 maggio 2008.

## Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria della cute con andamento cronico-recidivante, caratterizzata da prurito intenso e lesioni cutanee localizzate preferenzialmente a livello delle zone flessorie degli arti. Le lesioni sono caratterizzate da eritema e vescicolazione, durante le fasi acute, e da lichenificazione nelle fasi croniche<sup>1,2</sup>. Tipicamente la DA esordisce nei primi anni o mesi di vita; in circa il 30% dei casi tende a persistere e cronicizzare anche in età adulta<sup>3</sup>. Inoltre in circa il 17% dei casi la DA esordisce in soggetti di età superiore ai 18 anni<sup>4</sup>. Quando l'esordio della DA si osserva nei soggetti adulti le lesioni cutanee tendono ad avere una localizzazione ed una morfologia per certi aspetti diverse rispetto alle lesioni che si osservano nei soggetti in età pediatrica<sup>4</sup>. Diversi studi epidemiologici hanno riportato un incremento della prevalenza della DA nelle ultime 3 decadi<sup>5</sup>.

Nella maggioranza dei casi di DA, l'esposizione ad aeroallergeni (acari delle polveri, pollini) può peggiorarne il decorso clinico<sup>6</sup>. Circa 80% dei pazienti con DA presenta elevati livelli di IgE sieriche totali<sup>7,8</sup>. La DA ricorre più frequentemente nell'ambito di famiglie in cui ci sono soggetti affetti da rinite allergica o asma bronchiale allergico<sup>9</sup>. I bambini che presentano DA nei primi anni di vita sono a maggiore rischio di sviluppare in seguito allergie respiratorie (processo noto con il termine "marcia allergica") come la rinite (35% dei casi) e l'asma (30% dei casi)<sup>10</sup>. Questa associazione tra DA e allergie respiratorie è confermata dal fatto che anche nella DA, come nelle allergie respiratorie, è presente uno sbilanciamento del rapporto Th1/Th2 a favore dell'attività Th2<sup>11</sup>. E' ormai acquisito che questa alterazione sia alla base dei meccanismi patogenetici immunomediati che determinano le manifestazioni cliniche della rinite e dell'asma allergici<sup>12</sup>.

L'immunoterapia specifica (ITS) con estratti di acari della polvere somministrata per via sottocutanea ha dimostrato di migliorare l'evoluzione delle lesioni cutanee in soggetti con DA e concomitante sensibilizzazione agli acari della polvere<sup>13</sup>. Un recente studio ha evidenziato come, in soggetti in età pediatrica, l'utilizzo dell'immunoterapia specifica anche per via sublinguale (ITSL) è in grado di

migliorare l'andamento della DA<sup>14</sup>. Al momento sono minori le evidenze relative all'efficacia della ITSL in soggetti adulti affetti da DA.

Scopo di questo studio prospettico in aperto è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità della ITSL con estratti standardizzati di acari della polvere in adulti con DA lieve-moderata e positività ai test cutanei con acari della polvere. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare le variazioni del valore medio dello SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), prima ed al termine del trattamento, e dell'utilizzo dei farmaci sintomatici. E' stata anche verificata l'evoluzione dei livelli di IgE sieriche, sia totali che specifiche.

## Materiali e metodi

Sono stati arruolati 86 pazienti con DA (53 donne e 33 uomini, età compresa tra 18 e 60 anni), in accordo con i criteri di Hanifin e Rajika e sensibilizzati agli acari della polvere (IgE specifiche > Classe 2) che sono stati sottoposti a ITSL per almeno 12 mesi. Il dosaggio delle IgE sieriche totali e specifiche verso gli allergeni degli acari è stato condotto utilizzando la metodica CAP-RAST FEIA (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Svezia). Criteri di esclusione allo studio erano la presenza di asma grave, storia positiva per un trattamento di immunoterapia specifica nei 3 anni precedenti, la necessità di trattamenti con corticosteroidi sistemici o topici ad alta potenza e/o con immunosoppressori sistemici.

Lo studio è iniziato nel novembre 2004 ed è terminato nel gennaio 2007. Il trattamento immunoterapico consisteva nell'assunzione sublinguale di un estratto standardizzato di mix acari (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*; SLITone®; ALK Abellò S.p.A., Milano), con un dosaggio giornaliero, per quanto riguarda la fase di mantenimento, di 0,8 e di 0,4 µg di Der 1 e Der 2, rispettivamente. Le variazioni cliniche della DA sono state quantificate calcolando lo SCORAD prima dell'inizio (basale) ed al termine del trattamento. Contemporaneamente sono state verificate le variazioni dell'utilizzo dei farmaci sintomatici.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma SPSS vers. 12; per le variabili

continue sono state calcolate media e deviazione standard (DS). Il test di Wilcoxon per dati appaiati è stato impiegato per il confronto tra i valori di SCORAD (basale e dopo trattamento) e per i valori sierici delle IgE specifiche.

## Risultati

Tutti gli 86 pazienti arruolati hanno terminato lo studio. Al tempo basale il valore medio dello SCORAD è risultato pari a  $43,3 \pm 13,7$  (range: 18-84). Dopo un anno di trattamento lo SCORAD si è ridotto a  $23,7 \pm 13,3$  (range: 0-65;  $p=0,0001$ ; figura 1). Questa riduzione è risultata pari al 46% del valore basale medio dello SCORAD.

Un significativo miglioramento dello SCORAD (definito come riduzione > 30% dei valori basali) si è osservato in 51 degli 86 pazienti (59,2%). In 5 soggetti (5,9%) non si è riscontrata variazione dello SCORAD. In 30 soggetti (34,9%) la diminuzione del valore di SCORAD rispetto ai valori al basale è stata < 30%.

LITSL si è accompagnata anche ad una riduzione significativa dei livelli delle IgE sieriche totali e specifiche ( $p=0,001$ ; figure 2 e 3). Al pari si è osservata una diminuzione dell'utilizzo di farmaci topici per la DA (corticosteroidi ed immunomodulatori).

## Discussione e conclusioni

La patogenesi della DA vede coinvolti meccanismi immunitari complessi. Si ritiene che la captazione di sostanze allergeniche da parte delle cellule dendritiche epidermiche presentanti recettori ad alta affinità per le IgE, con il conseguente richiamo di linfociti T, rappresenti uno dei meccanismi iniziali della malattia<sup>15</sup>. La DA è considerata una condizione che si associa e spesso precede la comparsa di allergie respiratorie<sup>16</sup>. Molti pazienti affetti da DA, inoltre, presentano una storia personale di rinite allergica e/o allergie alimentari<sup>17</sup>.

La sensibilizzazione ad aeroallergeni, sia perenni sia stagionali, può rappresentare un fattore scatenante importante per la comparsa e l'esacerbazione delle lesioni cutanee della DA in almeno il 70% dei pazienti<sup>7</sup>. Il ruolo rilevante degli aeroallergeni è dimostrato anche dall'elevata incidenza di positività

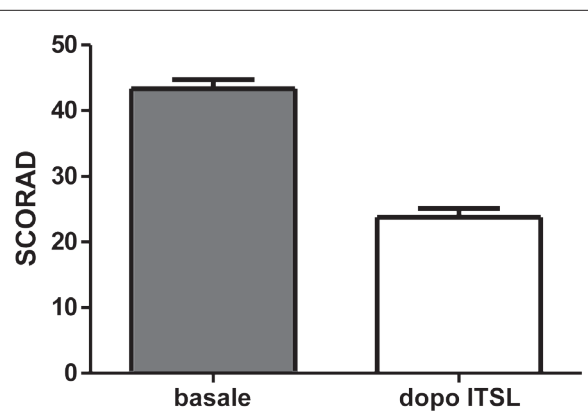


Figura 1 - SCORAD prima e dopo 12 mesi di immunoterapia sublinguale (ITSL) specifica.  $p=0,0001$  (Wilcoxon test; basale vs 12 mesi di trattamento)

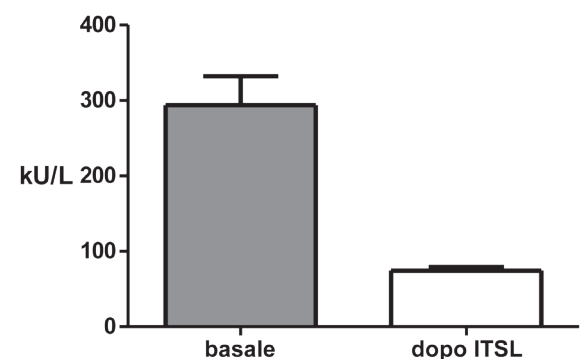


Figura 2 - Livelli sierici di IgE totali, prima e dopo 12 mesi di immunoterapia sublinguale (ITSL) specifica.  $p=0,0001$  (Wilcoxon test; basale vs 12 mesi di trattamento)

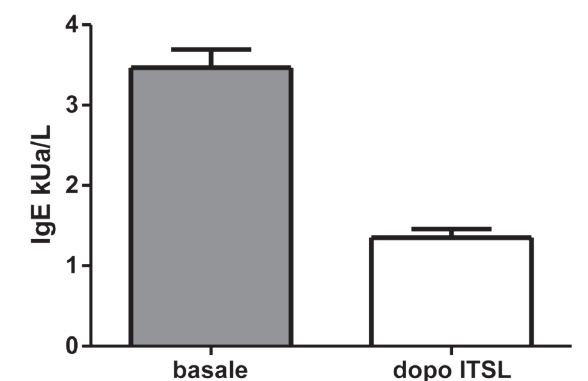


Figura 3 - Livelli sierici di IgE specifiche prima e dopo 12 mesi di immunoterapia sublinguale (ITSL) specifica.  $p=0,0001$  (Wilcoxon test; basale vs 12 mesi di trattamento)

all'atopy patch test nei pazienti con DA: il 70% risulta positivo agli allergeni degli acari ed il 43% a quelli delle graminacee<sup>18</sup>.

LITS è considerata un approccio efficace nei soggetti con allergie respiratorie (rinite ed asma) sostenute da aeroallergeni sia perenni che stagionali, come gli acari ed il polline di

graminacee<sup>19</sup>. Il razionale dell'utilizzo della ITS nei soggetti con DA e sensibilizzazione ad aeroallergeni pertanto si basa su rilevanti dati epidemiologici<sup>8</sup>. L'ITS con estratti di acari della polvere è stata oggetto di diversi studi in soggetti con DA sia in età pediatrica<sup>13,20</sup> che in età adulta<sup>14,21</sup>. In questi studi, l'ITS ha determinato una riduzione dello SCORAD di circa il 30-35%. In altri<sup>22-24</sup>, sia in aperto che in doppio cieco, è stato documentato un significativo miglioramento clinico.

La nostra esperienza, in accordo con altre sperimentazioni cliniche<sup>11,12</sup>, ha dimostrato che la ITSL con estratti standardizzati di acari della polvere è in grado di ridurre in modo rilevante lo SCORAD in soggetti con DA sensibilizzati agli acari. Tale effetto clinico è stato accompagnato da una riduzione delle IgE specifiche sieriche. Futuri studi, in doppio cieco verso placebo, potranno meglio precisare il ruolo dell'ITS nell'approccio terapeutico alla DA, valutando soprattutto la possibilità di prevenire la patologia stessa e gli effetti nel lungo termine con particolare riguardo alla prevenzione delle recidive.

**Ringraziamenti:** si ringrazia ALK-Abellò S.p.A. per il supporto logistico e l'immunoterapia fornita per il trattamento dei soggetti in studio.

## Bibliografia

- Williams HC. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2314.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925.
- Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 579.
- Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 464.
- Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants: determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63: 205.
- Novak N, Bieber T. Allergic and non allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252.
- Akdis C, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152.
- Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005; 83: 682.
- Williams H. Atopic dermatitis. *N Eng J Med* 2005; 352: 2314.
- Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, et al. Skin-infiltrating CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions. *J Immunol* 2007; 178: 5571.
- Holt PG, Sly PD. Th2 cytokines in the asthma late-phase response. *Lancet* 2007; 370: 1396.
- Werfel T, Breuer K, Ruëff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61: 202.
- Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164.
- Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S171.
- Ricci G, Patrizi A, Baldi E, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 765.
- Luoma R, Koivikko A, Viander M. Development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis by the age of five years: a prospective study of 543 newborns. *Allergy* 1983; 38: 339.
- Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: an European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318.
- Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4.
- Galli E, Chini L, Nardi S, et al. Use of a specific oral hypo-sensitization therapy to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 1994; 22: 18.
- Petrova S, Berzhets VM, Al'banova VI, et al. Immunotherapy in the complex treatment of patients with atopic dermatitis with sensitization to house dust mites. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2001; 1: 33.
- Mosca M, Albani-Rocchetti G, Vignini MA, et al. La vaccinoterapia sublinguale nella dermatite atopica. *G Ital Dermatol Venereol* 1993; 128: 79.
- Mastrandrea F, Serio G, Minelli M, et al. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis: results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 54.
- Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, et al. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 232.

## ***Dermatoepidemiologia*** (a cura di Gabriella Fabbrocini)

# Evidence-based medicine: gerarchia e valutazione delle relazioni statistiche in dermatologia

Gabriella Fabbrocini, Maria Mariano, Nunzio Fardella e Sara Cacciapuoti

### **Introduzione**

Con l'acronimo EBM (Evidence-Based Medicine) si fa riferimento alla Medicina basata sulle evidenze o Medicina basata sulle prove di efficacia. Con EBM si intende l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori prove disponibili, nel corso del processo decisionale riguardante l'assistenza al malato<sup>1</sup>. Successivamente, l'EBM è stata in certa misura "ridefinita" come "l'integrazione delle prove derivanti dalla migliore ricerca clinica con l'esperienza clinica e i valori dei pazienti"<sup>2</sup>. Dal punto di vista operativo, quindi, possiamo definire l'EBM come l'integrazione tra l'esperienza e la capacità clinica di ciascun medico da un lato, e le "evidenze esterne" (prove) derivanti dalla ricerca sistematica dall'altro.

L'EBM ha determinato, negli ultimi anni, un aumento esponenziale dell'informazione biomedica nella sanità pubblica, una maggiore distribuzione delle risorse in base alle prove di efficacia, nonché un notevole sviluppo delle tecnologie informatiche. Il miglioramento delle conoscenze biomediche che consentono di coniugare l'occhio clinico e l'occhio virtuale della ricerca ha consentito una migliore interpretazione dei dati clinici per una pratica clinica consapevole e un notevole sviluppo del clinical management in sanità. "Problem base learning" o meglio la conoscenza che deriva dall'approccio sistematico e rigoroso ad un problema clinico consente di mettere in atto algoritmi validati

per l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

A seconda del quesito e delle caratteristiche di un problema, il metodo dell'EBM può trovare applicazione da parte di diverse categorie professionali e a diversi livelli del sistema sanitario. Nel campo dell'assistenza infermieristica, per esempio, si parla specificamente di Evidence-Based Nursing (EBN). In ambito dermatologico, invece, si fa sempre più ampio il ruolo che la Evidence-Based Dermatology (EBD) svolge nel guidare il ragionamento diagnostico e nell'indirizzare l'orientamento terapeutico nella pratica clinica quotidiana. I principi su cui si fonda l'EBD derivano dalla necessità di una procedura prospettica e trasparente, che consente di rispondere a quesiti clinici o assistenziali chiaramente formulati attraverso la valutazione di dati il più possibile lineari e non condizionati, ricavati dalla letteratura scientifica più autorevole. L'EBD può essere definita come la valutazione di linee guida diagnostico-terapeutiche sulla base dei dati epidemiologici, quale continua esplicitazione dei criteri di osservazione e dotazione di strumenti di analisi in grado di cogliere i nessi che legano causa-effetto. La dermatoepidemiologia permette da un lato la valutazione metodologica delle prove disponibili, dall'altro la produzione di dati per la diagnosi eziologica, la prognosi e il trattamento di patologie dermatologiche.

L'obiettivo primario dell'EBD è, innanzitutto, quello di migliorare l'assistenza al malato, promuovendo una sintesi tra i dati derivanti

dalla propria esperienza (le cosiddette conoscenze "interne") e le migliori conoscenze scientifiche disponibili (conoscenze "esterne"). Prima di cercare i dati più aggiornati, il dermatologo deve accettare di mettere in discussione il proprio comportamento che fino a quel momento ha guidato l'assistenza ai propri malati, ed essere disposto a modificare tale comportamento in base a quanto emerge dall'analisi critica dei dati scientifici riscontrati. Le fonti di evidenza includono documenti disponibili sul Cochrane database e documentazioni reperibili nella letteratura indicizzata in Medline. È essenziale che il medico moderno risulti adeguatamente qualificato per gerarchizzare e valutare criticamente i dati dell'EBM, imparando ad ottenere da essi risposte differenziate che possano guidare le giuste scelte nella pratica clinica quotidiana.

Per entrare nel vivo della tematica dermatologica e analizzare quello che l'EBM ci insegna circa l'analisi e il rigore metodologico nella valutazione delle evidenze scientifiche, prenderemo come modello prevalentemente studi di dermatologia allergologica.

### **Dermatologia allergologica: la nostra esperienza**

La reazione avversa a farmaci (RAF) è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un evento inatteso e nocivo che si manifesta dopo assunzione di un farmaco alle dosi normalmente impiegate nella pratica medica

per profilassi, diagnosi e terapia<sup>3</sup>. Il monitoraggio delle RAF è abitualmente effettuato per determinare l'entità degli effetti collaterali di alcuni farmaci, sia dal punto di vista etico che pratico. Tale monitoraggio risulta essere una guida per un utilizzo più sicuro ed efficiente dei farmaci con lo scopo di migliorarne la qualità terapeutica.

Oltre alle considerazioni medicolegali, non è da trascurare l'impatto significativo delle RAF sulla spesa sanitaria. E' stato infatti recentemente stimato che l'insorgenza di una RAF durante l'ospedalizzazione costa approssimativamente 2.800 € al servizio sanitario. Da ciò, dunque, nasce una sempre più forte esigenza di implementare nei paesi industrializzati i programmi preventivi relativi a tali eventi. Poiché le RAF si manifestano frequentemente con segni e sintomi cutanei, i pazienti si rivolgono spesso ai dermatologi che perciò rivestono un ruolo fondamentale nell'identificazione e nella diagnosi di queste reazioni, così come nella gestione di tali pazienti.

Le manifestazioni possono variare da effetti collaterali moderati e spesso attesi fino a reazioni cutanee ed extracutanee drammatiche e rischiose per la vita del paziente. Recenti evidenze della letteratura<sup>4</sup> documentano che, relativamente alle terapie con farmaci *per os*, le eruzioni cutanee e/o mucose rappresentano le più comuni RAF che si manifestano, in maniera variabile, da eruzioni eritemato-pomfoidi transitorie fino a necrolisi epidermica tossica, potenzialmente fatale per il paziente. I farmaci più frequentemente coinvolti risultano essere anticonvulsivanti, sulfonamidi, antibiotici, allopurinolo e dapsone.

Studi epidemiologici<sup>5</sup> hanno rilevato che l'incidenza delle RAF è compresa tra l'1% e il 3%, ma per specifiche molecole può superare il 10%. L'Australia, con i suoi tassi d'incidenza che superano i 12.000 casi/anno, risulta essere al primo posto in termini di casi riportati *pro capite*<sup>6</sup>. Studi bivariati e analisi delle corrispondenze multiple condotti sui dati epidemiologici provenienti dalla nostra casistica clinica, relativa a 649 pazienti con sospetta diagnosi di RAF, hanno evidenziato che le manifestazioni cutanee ed extracutanee più frequentemente osservate sono state: orticaria-angioedema (62%), eruzioni maculo-papulose (21,4%),

perdita di coscienza (4,2%), dispnea (3,7%), shock anafilattico (2,5%), nausea (1,8%), stomatite (1,1%), sindrome di Stevens-Johnson (0,6%), parestesia (0,35%), eritema nodoso (0,3%), eritema fisso (0,3%), epistassi (0,3%). Le RAF, inoltre, sono risultate essere causate più spesso dalle seguenti categorie farmacologiche: antibiotici (45%), farmaci antipiretici ed analgesici (23%), farmaci antinfiammatori non steroidei (28%).

Il largo impiego di questi farmaci giustifica l'importanza dell'attività di revisione rigorosa e di monitoraggio clinico, finalizzati alla diminuzione degli effetti negativi e all'aumento del profilo di sicurezza.

Un altro esempio di modello di studio per la valutazione dell'uso dell'EBM nella pratica clinica quotidiana può essere quello delle dermatiti delle palpebre. E' risaputo che le palpebre possono essere interessate da diversi tipi di dermatite, fra le quali la più comune risulta essere la dermatite allergica da contatto (DAC), mentre quella meno frequente e più variabile dal punto di vista clinico è la dermatite da contatto irritante (DCI). Ockenfels *et al*<sup>7</sup>, dopo aver analizzato le informazioni derivanti dalla banca dati del proprio network, hanno dimostrato che su 609 pazienti affetti da dermatite eczematosa palpebrale nel 52% dei casi si trattava di DAC. Altri studi<sup>8,9</sup> su pazienti affetti da dermatite eczematosa delle palpebre riportano percentuali di casi di DAC compresi tra il 55% e il 63,5%, DCI, pari al 15% circa, di dermatite atopica in meno del 10% dei casi e di dermatite seborroica nel 4% circa.

La ragione di tali dati può essere ricercata nel fatto che la zona palpebrale, a causa del suo ridotto spessore (0,55 mm), rappresenta un'area molto sensibile rispetto alle altre regioni del viso (2 mm circa); inoltre, esistono alcune sostanze che, se applicate sul cuoio capelluto o sul viso, possono facilmente venire a contatto con le palpebre e diventare potenziali cause di dermatite da contatto<sup>10</sup>.

Verosimilmente, anche sostanze che vengono in contatto con le dita delle mani possono causare tali manifestazioni. Per questo motivo, numerosi studi hanno tentato di identificare potenziali allergeni ed irritanti implicati tanto che, alla luce di tali evidenze, sono state proposte serie allergodiagnostiche

*ad hoc*. Altresì, i pollini e la polvere possono essere frequente causa di importanti reazioni palpebrali, tant'è che l'assenza di un coinvolgimento palpebrale porta ad escludere automaticamente una diagnosi che si basi su tali agenti<sup>11</sup>.

Va ricordato, tuttavia, che le palpebre possono anche essere sede di altre patologie cutanee, come la psoriasi, la dermatite atopica, la dermatomiosite, la dermatite seborroica, la rosacea e le infezioni batteriche e fungine e che quindi la capacità di gerarchizzare il percorso diagnostico-terapeutico in base alle prove disponibili può migliorare la compliance.

In uno studio SIDAPA<sup>12</sup> condotto su 447 pazienti, sono stati valutati, le patologie cutanee ad interessamento palpebrale, sia esclusivo che secondario, le associazioni statistiche significative e i valori predittivi positivi di determinate manifestazioni cliniche. I risultati hanno suggerito che, nonostante la difficoltà nel determinare l'esclusiva causa della dermatite eczematosa delle palpebre sulla base dei sintomi osservati, molte delle manifestazioni potevano essere utilizzate per la diagnosi differenziale di questo gruppo di patologie cutanee.

L'elaborazione dei risultati e il loro accordo con i dati riportati in letteratura, inoltre, hanno consentito di concludere che nella metà dei casi le manifestazioni eczematose palpebrali potevano essere attribuite DAC (50,2%). Seguivano, in ordine decrescente di frequenza, la DCI (20,9%) e la dermatite atopica (13,5%); la dermatite seborroica e la dermatite xerotica avevano una prevalenza approssimativa del 6%, mentre la psoriasi era causa rara. Dall'analisi statistica effettuata (test del Chi quadro, regressione logistica graduale aggiustata per sesso e per età, analisi di variabili dicotomiche indipendenti) sono stati prospettati possibili algoritmi diagnostici utili per la diagnosi differenziale, basati prevalentemente sulle seguenti variabili: insorgenza dei sintomi, numero di palpebre interessate, durata dei sintomi, esclusivo interessamento marginale delle palpebre con risparmio delle aree limitrofe creando, così, una gerarchia sintomatica di valutazione. Non sono state riscontrate altre informazioni significative circa l'atopia familiare e personale, il fototipo, l'età, il sesso, la professione o gli hobby. I risultati hanno dimostrato, inoltre, che il numero

maggiore di patch test risultati positivi per i pazienti con eczema palpebrale, stratificati per diagnosi, era stato registrato per nichel solfato (24,9%), *Dermatophagoides mix* (9,7%), profumi mix (6,8%) e cobalto cloruro (5,3%). Il più alto numero di risultati positivi indipendentemente dal tipo di diagnosi era stato riscontrato per nichel solfato (circa 120 casi), seguito da *Dermatophagoides mix* (35 casi), resina toluensulfonamido-formaldeidica, Kathon CG<sup>®</sup>, profumi mix, timerosal e cobalto cloruro, tutti presenti approssimativamente nella stessa percentuale.

Nello studio si concludeva che i risultati dei patch test potevano suggerire una diagnosi di dermatite atopica, in quanto in questa veniva riscontrata un'alta prevalenza di reazioni positive a *Dermatophagoides mix*; non è emersa invece alcuna significatività nelle altre diagnosi e per gli altri apteni. Inoltre, se la diagnosi differenziale per la dermatite palpebrale risulta difficoltosa, la creazione di un data-base che raccolga dati provenienti dall'osservazione clinica e dalla registrazione standardizzata

di determinati caratteri, come quelli precedentemente riportati, potrebbe rappresentare un'utile indicazione per una corretta strategia diagnostica e per la diagnosi definitiva.

Negli ultimi anni, crescente importanza ha assunto la diffusione delle dermatiti da contatto da cosmetici. Studi epidemiologici<sup>12</sup> hanno evidenziato che conservanti, essenze e prodotti di origine vegetale contenuti nei prodotti cosmetici sono tra i più comuni allergeni implicati nell'insorgenza di questa patologia. Non a caso, nelle ultime due decadi, l'incidenza delle dermatiti da contatto è andata progressivamente aumentando. Tale incremento è da attribuire senz'altro all'uso sempre più diffuso e spesso sconsiderato dei prodotti cosmetici, ma in larga parte è stato merito di una più esaustiva ricerca degli agenti causali condotta mediante l'ausilio di patch test sempre più specifici, basati sull'utilizzo delle European Standard Series of Allergens, nonché sull'impiego di indagini epidemiologiche mirate<sup>14</sup>. Grazie all'ausilio di questi strumenti, è stato possibile identificare

nuovi allergeni responsabili di dermatiti da contatto, altrimenti misconosciuti, e definire nuove linee guida per la realizzazione di prodotti cosmetici ipoallergenici: in tal senso, negli ultimi anni, è avvenuta una rivoluzione nell'industria cosmetica che, sempre più spesso, si è vista costretta ad adeguare le proprie risorse economiche, gestionali, nonché di ricerca e di marketing, alla realizzazione di prodotti che rispondessero pienamente alle esigenze sanitarie dei consumatori. Appare chiaro, in questa ottica, come l'EBD abbia rappresentato uno strumento potente ed efficace per garantire studi epidemiologici su larga scala, attraverso i quali è stato possibile fornire alle organizzazioni sanitarie, sia pubbliche che private, dati reali al fine di incentivare la prevenzione e il trattamento delle dermatiti da contatto.

Tali, seppur limitate, esperienze suggeriscono quanto possa essere ampio l'impiego, da parte del clinico, di conoscenze epidemiologiche e modelli statistici al fine di poter utilizzare tali output in una buona pratica clinica consapevole.

**Summary.** *Evidence-based-medicine: hierarchy and valuation of statistical relations in dermatology.* The acronym EBM (Evidence-based Medicine) refers to the Medicine based on the efficacy trials and can be defined as the integration of the evidences deriving from the better clinical research with the clinical experience and the patients' value. In the last years EBM has determined an exponential increase of biomedical information in public health that made possible to realize validated algorithms for optimization of diagnostic and therapeutic protocols. It can be used by several professional categories and in different levels of health system: in dermatology it is defined as Evidence-based Dermatology (EBD). EBD can be considered as the assessment of diagnostic and therapeutic guidelines based on the epidemiological data finalized to improve the patient assistance. In the present article we take as model several studies about allergological dermatology.

**Key words:** Evidence-based medicine, hierarchy, valuation, statistical relations.

## Bibliografia

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 455: 3.
- Sackett DL. The fall of "clinical research" and the rise of "clinical-practice research". *Clin Invest Med* 2000; 23: 379.
- Sushma M, Noel MV, Ritika MC, et al. Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 1.
- Knowels S, Shapiro L, Shear N. Reactive metabolites and adverse drug reactions: clinical considerations. *Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 229.
- Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 357.
- Boyd IW. The role of the Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) in monitoring drug safety. *Toxicology* 2002; 181: 99.
- Ockenfels HM, Seeman U, Goos M. Contact allergy in patients with periorbital eczema: an analysis of allergens. *Dermatology* 1997; 195: 119.
- Nethercott JR, Nield G, Holness DL. A review of 79 cases of eyelids dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 223.
- Valsecchi R, Imberti G, Martino D, et al. Eyelids dermatitis: an evaluation of 150 patients. *Contact dermatitis* 1992; 27: 143.
- Zug KA, Palay DA, Rok B. Dermatologic diagnosis and treatment of hitchy red eyelids. *Surv Ophthalmol* 1996; 40: 293.
- Sher M. Contact dermatitis of the eyelids. *S Afr Med J* 1979; 55: 511.
- Ayala F, Fabbrocini G, Bacchilega R, et al. Eyelids dermatitis: an evaluation of 447 patients. *Am J Contact Dermat* 2003; 14: 69.
- Diepgen TL, Weisshaar E. Contact dermatitis: epidemiology and frequent sensitizers to cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21 suppl 2: 9.
- Kohl L, Blondeel A., Song M. Allergic contact dermatitis from cosmetics retrospective analysis of 819 patch-tested patients. *Dermatol* 2002; 204: 334.

## Notiziario

### **Estratto dal verbale del Consiglio direttivo della SIDAPA (Napoli, 28.05.2008)**

Sono state approvate all'unanimità:

- l'ultima versione della "scheda Cosmetovigilanza", elaborata in collaborazione con alcuni Soci SIDAPA. Essa verrà inserita nei siti Internet SIDAPA e SIDeMaST;
- il programma dell'VIII Congresso nazionale SIDAPA (Firenze, 23-25 ottobre 2008).

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- offrire a tutti i Soci SIDAPA in regola con il pagamento della quota di iscrizione l'abbonamento on line alla Rivista "Dermatitis";
- elargire borse di studio per soggiorni della durata di 1-3 mesi in Centri di Dermatologia allergologica di Università europee;
- premiare giovani congressisti che presenteranno comunicazioni libere in occasione del Congresso nazionale SIDAPA di Firenze con iscrizioni alla Società;
- testare in via sperimentale, per un anno, una nuova serie "Sanità";
- sviluppare nel sito web nuovi contributi informativi per gli utenti.

### **Congressi**

#### **23-25 ottobre 2008**

8° Congresso nazionale SIDAPA

Firenze, Sheraton Hotel

Presidente: M. Gola

Presidente onorario: E. Panconesi

Segreteria organizzativa: SGC Congressi,

Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)

tel: 0818154619; fax: 0815044177

e-mail: info@sgccongressi.it

internet: www.sgccongressi.it

#### **10-13 giugno 2009**

84° Congresso Nazionale della Società Italiana di

Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle

Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST)

Firenze, Firenze Fiera

Presidente: Torello Lotti

Segreteria organizzativa: Triumph Congressi

Via Lucilio 60, 00136 Roma

tel: 06355301; fax: 0635530250

e-mail: dermatologia2009gruppotriumph.it

internet: www.gruppotriumph.it

#### **22-24 gennaio 2009**

XVIII Giornate di Dermatologia Clinica

Roma, Aurelia Convention Centre

Presidente: Stefano Calvieri

Segreteria organizzativa: MP Group S.p.A.,

Via Flaminia 856, 00191 Roma

tel: 0633221305; fax: 063340614

e-mail: congressi@mp-group.it

internet: www.dermatologiaclinica.it

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

**“LO STRUMENTO GIUSTO  
PER OTTIMIZZARE TEMPI  
E PROCEDURE.”**



## **RAPID PATCH TEST**

### **PIÙ VELOCE NELL'ESECUZIONE**

Sono necessari solo 1-2 minuti.

### **PIÙ SICURO DA UTILIZZARE**

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

### **PIÙ COMODO DA APPLICARE**

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

### **FACILE DA LEGGERE**

Apteni posizionati sempre nella stessa posizione evitano errori di identificazione.



ALK-Abelló S.p.A.: via Ramazzotti, 12 - 20020 Lainate (MI) Italy  
Tel. 02 / 93.76.33.33 - Fax 02 / 93.76.34.44 [customer.service@alk-abello.com](mailto:customer.service@alk-abello.com).

# LINEA PITIREN



Trattamento ad alta  
tollerabilità per  
cute seborroica con  
desquamazione,  
arrossamento,  
prurito



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