

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 63, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2009

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice

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.

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)
Margarida Gonçalo (Coimbra)
An Goossens (Leuven)
Achille Sertoli (Firenze)
Gino Antonio Vena (Bari)

Redattore capo

Katharina Hansel (Perugia)

Segreteria di redazione

Veronica Bellini (Perugia)
Simona Pelliccia (Perugia)

Comitato scientifico

Nicola Balato (Napoli)
Enzo Berardesca (Roma)
Domenico Bonamonte (Bari)
Andrea Cavani (Roma)
Monica Corazza (Ferrara)
Antonio Cristaudo (Roma)
Paolo Fabbri (Firenze)
Caterina Foti (Bari)
Stefano Francalanci (Firenze)
Rosella Gallo (Genova)
Paolo Pigatto (Milano)
Luigi Rigano (Milano)
Donatella Schena (Verona)
Stefania Seidenari (Modena)
Antonella Tosti (Bologna)
Rossano Valsecchi (Bergamo)

Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare
nell'aprile 2009
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 allergologica, 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,
Polo ospedaliero-universitario Santa Maria della Misericordia,
Sant'Andrea delle Fratte, 06156 Perugia
(tel.: 075.5783881; fax: 075.5783452)

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

Nel caso di invio on line, si prega di salvare il testo in rich text format (rtf) (usare la funzione salva con nome e selezionare il file rich text format).

La pubblicazione degli articoli è subordinata al giudizio del Comitato editoriale che ha facoltà di chiedere agli Autori eventuali modifiche. Non saranno comunque presi in considerazione gli articoli non uniformi alle norme editoriali e quelli non accompagnati dalla dichiarazione degli Autori in cui si precisa che il lavoro è inedito, che non è stato inviato ad altra rivista e che, se accettato, la sua proprietà sarà ceduta alla Casa editrice. Tale dichiarazione dovrà essere firmata da tutti gli Autori del lavoro e trasmessa tramite fax alla Direzione della rivista.

I lavori vengono pubblicati gratuitamente; sono previsti n. 20 estratti gratuiti per articolo.

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

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

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

Le *Rubriche*, gestite da alcuni esperti, prevedono articoli di aggiornamento su argomenti emergenti o a carattere eminentemente pratico; sono previsti il solo riassunto in inglese e l'inserimento di voci bibliografiche fino a 15. Le *Lettere alla direzione* (2 cartelle dattiloscritte) dovrebbero contenere preferibilmente interventi su argomenti trattati nella Rivista; è consentita la citazione di 5 voci bibliografiche.

Manoscritti

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

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

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

Nella seconda pagina indicare il solo titolo, in modo tale che la rimozione della prima pagina consenta la revisione del manoscritto in anonimo.

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

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

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

Riassunti

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

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

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

Tabelle e figure

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

Disegni e fotografie

Disegni e fotografie devono essere inviati tramite compact disc in formato Jpeg. 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. 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 citate nel testo con numerazione araba, ad apice, senza parentesi. Le stesse devono essere elencate nella sezione Bibliografia nell'ordine con cui sono state riportate nel testo, con numerazione araba, seguita da un punto. In caso di citazioni bibliografiche multiple nello stesso punto del testo, queste devono comparire in ordine crescente di anno e, in caso di più citazioni dello stesso anno, in ordine alfabetico. La bibliografia deve essere redatta secondo le regole dell'Index Medicus, a cui occorre attenersi anche per le abbreviazioni del titolo delle Riviste (cfr. List of Journals Indexed in Index Medicus, aggiornata ogni anno).

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

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

Esempi:

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

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.

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, Zerbini R (ed). *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

Orticarie da freddo acquisite e familiari <i>Nicoletta Cassano, Michelangelo Vestita e Gino Antonio Vena</i>	»	1
Fotoprotezione: nuovi confini <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Nicola Lionetti, Luigi Rigano e Gianni Angelini</i>	»	10

Articoli originali

Dati clinico-epidemiologici della dermatite da contatto professionale indagata nel Centro polidiagnostico INAIL di Firenze nel triennio 2005-2008 <i>Maria Cristina Acciai, Emilia Vanni, Achille Sertoli e Laura Parrini</i>	»	28
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Casi clinici in breve

Pemfigoide bolloso fotoindotto da UVA <i>Gabriella Fabbrocini, Serena La Bella, Ambra Monfrecola e Anna Balato</i>	»	35
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Rubriche

Dermatite atopica

Gli immunomodulatori topici ora: dalla dermatite atopica alle nuove prospettive terapeutiche <i>Alessandro Borghi e Monica Corazza</i>	»	40
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Notiziario	»	44
-----------------------------	---	----

Contents

Reviews

Acquired and familial cold urticarias <i>Nicoletta Cassano, Michelangelo Vestita and Gino Antonio Vena</i>	»	1
Photoprotection: new frontiers <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Nicola Lionetti, Luigi Rigano and Gianni Angelini</i>	»	10

Original articles

Clinical-epidemiologic data on occupational contact dermatitis observed at INAIL Multidiagnostic centre in Florence from June 2005 to June 2008 <i>Maria Cristina Acciai, Emilia Vanni, Achille Sertoli and Laura Parrini</i>	»	28
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Case reports

Bullous pemphigoid UVA-induced <i>Gabriella Fabbrocini, Serena La Bella, Ambra Monfrecola and Anna Balato</i>	»	35
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

Readers' forum

<i>Dermatite atopica</i> Topical immunomodulators now: from atopic dermatitis to new treatment horizons <i>Alessandro Borghi and Monica Corazza</i>	»	40
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----

<i>News and notices</i>	»	44
-----------------------------------	---	----

Orticarie da freddo acquisite e familiari

Nicoletta Cassano, Michelangelo Vestita e Gino Antonio Vena

Riassunto. Le orticarie da freddo sono forme di orticaria scatenate dall'esposizione al freddo. Possono essere classificate in forme acquisite, primarie e secondarie, e familiari. Le orticarie da freddo acquisite (OFA) secondarie sono state associate ad una varietà di condizioni patologiche tra cui infezioni e crioglobulinemie. La patogenesi sembra legata alla presenza di anticorpi o autoanticorpi che, tramite degranolazione immuno-mediata scatenata dallo stimolo freddo, indurrebbero il rilascio di istamina ed altri mediatori responsabili del quadro clinico. La sindrome autoinfiammatoria da freddo familiare (SAFF) è rara, ha una trasmissione autosomica dominante e costituisce la forma meno grave di uno spettro di condizioni legate a mutazione del gene CIAS-1, che iperesprime una proteina, detta criopirina, coinvolta nel signaling citochinico di attivazione infiammatoria. La diagnosi si avvale del test di stimolazione da freddo nelle forme tipiche o della riproduzione di particolari condizioni ambientali nelle forme atipiche e in quelle familiari. La terapia dell'OFA consiste nella prevenzione, nella profilassi in caso di esposizione inevitabile al freddo e nella somministrazione di antistaminici. Nelle forme secondarie è essenziale la terapia della malattia di base. È contemplata, in casi selezionati, la possibilità d'induzione della tolleranza, da effettuare comunque con estrema cautela. Sono state osservate risposte terapeutiche positive ad antibiotici ad ampio spettro e recentemente ad omalizumab. Nella SAFF evidenze preliminari indicano le potenzialità di anakinra.

Parole chiave: orticaria da freddo acquisita, sindrome autoinfiammatoria da freddo familiare, patogenesi, diagnosi, terapia.

Summary. *Acquired and familial cold urticarias.* Cold urticaria is triggered by the exposure of skin or mucous membranes to cold, but it actually corresponds to a heterogeneous group of different clinical entities. In fact, cold urticaria can be distinguished into acquired, either primary or secondary, and familiar forms, as well as into typical and atypical variants. Acquired cold urticaria (ACU) is properly a physical urticaria and has been associated with various diseases, including infections and cryopathies. Pathogenesis of ACU is still unknown, although the release of histamine and other proinflammatory mediators is likely to have a crucial role. Immunoglobulins and even autoantibodies responsible for mast cell degranulation have been implicated. Familial cold urticaria should be regarded as a hereditary autoinflammatory syndrome ("familial cold autoinflammatory syndrome" - FCAS). FCAS is a rare syndrome based on an autosomal dominant condition, which represents the mildest phenotype in the spectrum of cryopyrin-associated periodic syndromes that are associated with mutations in a common gene: CIAS-1. This gene encodes NALP3 (also known as cryopyrin), an important mediator of inflammation and interleukin 1beta processing. Diagnosis of cold urticaria is based on history and clinical findings and should be confirmed by cold challenge in typical forms. In atypical and familiar forms, cold can trigger the reaction only in the presence of particular cofactors. For the management of an ACU patient it is essential to avoid eliciting stimuli and prophylactic treatment when cold exposure can not be avoided. First-line treatment approach consists in the administration of new generation H1-antihistamines which can be administered at higher dosages than those recommended to increase effectiveness. Treatment of the underlying disease is mandatory in secondary forms of ACU. Induction of tolerance may be tried very cautiously in selected refractory cases. Some reports documented the positive therapeutic results obtained with the use of systemic antibiotics (e.g., penicillin or tetracyclines) and, very recently, of omalizumab. Preliminary evidences support the potential usefulness of the recombinant interleukin-1 receptor antagonist anakinra in the treatment of FCAS.

Key words: acquired cold urticaria, familiar cold autoinflammatory syndrome, pathogenesis, diagnosis, therapy.

Definizione e classificazione

Le orticarie da freddo sono forme di orti-

caria scatenate dall'esposizione al freddo. In realtà esse sono condizioni eterogenee che comprendono due principali sottotipi: le orticarie

da freddo acquisite (OFA), che appartengono al gruppo delle orticarie fisiche, e le orticarie da freddo familiari^{1,2}. Globalmente le OFA costituiscono il quarto più comune tipo di orticaria cronica, dopo l'orticaria cronica spontanea, l'orticaria dermatografica e quella colinergica³, mentre le forme da freddo familiari sono piuttosto rare.

Le orticarie da freddo possono essere distinte in vario modo in base allo stimolo specifico sollecitante e al tipo di reazione, piuttosto che alla gravità dei sintomi. In particolare le OFA possono essere subclassificate in forme tipiche ed atipiche in rapporto all'immediata comparsa o meno di pomfi in seguito all'esecuzione del test di stimolazione con freddo^{1,2}. Tra le forme atipiche, di inusuale riscontro, si possono annoverare: l'orticaria colinergica da freddo, nella quale la bassa temperatura e l'esercizio fisico sono entrambe condizioni necessarie per scatenare la sintomatologia⁴; il dermatografismo dipendente dal freddo, in cui la reazione è elicitata dall'azione combinata dello stimolo frizionale e del freddo; l'orticaria da freddo ritardata; l'orticaria da freddo sistemica atipica, che si manifesta esclusivamente in particolari condizioni ambientali⁵, con tendenza alle manifestazioni sistemiche e/o rash in regioni del corpo non direttamente esposte allo stimolo freddo⁶.

Le OFA possono anche essere distinte in forme primarie e secondarie e queste ultime sono associate a svariate condizioni, tra le quali prevalgono per frequenza le malattie infettive, la crioglobulinemia ed altre criopatie. Nelle forme primarie, che costituiscono il 76-96% di tutte le OFA, la causa sottostante è sconosciuta.

Per quanto riguarda l'orticaria da freddo familiare, si distinguono l'orticaria da freddo ritardata familiare⁷ e l'orticaria da freddo familiare, successivamente rinominata come sindrome autoinfiammatoria da freddo familiare (SAFF)⁸. Questa ultima fa parte del gruppo delle sindromi febbrili periodiche o sindromi auto-infiammatorie ereditarie, che includono numerose altre condizioni, tra cui la sindrome di Muckle-Wells e la sindrome infantile neuro-cutaneo-articolare, ["chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome" (CINCA), poi rinominata "neonatal onset multisystemic disease" (NOMID)]⁹⁻¹².

È stata proposta anche la denominazione

di sindrome periodica associata alla criopirina per comprendere la SAFF, la sindrome di Muckle-Wells e la sindrome CINCA. Queste tre condizioni, con comune target genico e frequente sovrapposizione sintomatologica, rappresentano, infatti, lo spettro di un'unica malattia.

Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico, le OFA colpiscono più frequentemente giovani adulti. Il picco di incidenza è tra i 20 e i 30 anni. La frequenza totale è stimata intorno allo 0,05%¹³. Il sesso femminile è colpito con frequenza doppia. Le OFA rappresentano il 5,2-33,8% delle orticarie fisiche, con maggiore prevalenza nelle regioni geografiche con clima freddo^{3,13}. Esistono tuttavia segnalazioni in regioni tropicali, in quanto non è la temperatura assoluta, ma piuttosto le variazioni della stessa a scatenare i sintomi. La durata media della malattia è di 4-5 anni, con miglioramenti o remissioni nel 50% dei casi entro 5 anni³.

L'orticaria da freddo ritardata familiare è molto rara ed è trasmessa secondo un pattern autosomico dominante. La SAFF, anch'essa trasmessa secondo modalità autosomica dominante, è stata descritta ad oggi in circa 20 famiglie. Raramente si riscontrano mutazioni *ex-novo* non ereditarie.

Eziologia

Le cause, così come i meccanismi patogenetici coinvolti, rimangono tuttora poco chiari. Le OFA secondarie sono state associate a infezioni batteriche e virali, tra cui sifilide, borreliosi, mononucleosi infettiva, morbillo, varicella, infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV)^{3,14-17}. Sono stati descritti casi correlati a colonizzazione gastrica da *Helicobacter pylori*, infezioni delle alte vie respiratorie o del tratto urogenitale e infezioni sostenute da parassiti, come la toxoplasmosi^{18,19}. Punture di imenotteri e intolleranza ad alimenti e farmaci, in particolare griseofulvina, penicillina e contraccettivi orali, sono state riportate come possibili cause scatenanti in alcuni soggetti^{3,20,21}. La correlazione con l'atopia non è chiara, ma in uno studio la frequenza di atopia tra pazienti con OFA è

risultata pari al 46% e pertanto nettamente maggiore rispetto alla popolazione generale³. Sono anche stati descritti casi associati ad asma indotto da esercizio fisico e ad altri tipi di orticaria.

Le OFA secondarie sono frequentemente associate a crioglobulinemia, sia primaria sia secondaria. Sebbene l'incidenza di OFA sia molto bassa nei pazienti con crioglobulinemia, la presenza di crioglobuline è stata dimostrata nel 20% dei pazienti con OFA³. La comparsa di orticaria da freddo può precedere di molti anni una diagnosi di mieloma o di crioglobulinemia. Le manifestazioni cutanee si presentano solo quando il titolo di crioglobuline supera i 500 mg/dl e la porpora si manifesta più frequentemente che in altri casi di orticaria da freddo.

Infine è stata riportata un'associazione con malattie del connettivo, malattie neoplastiche, malattie del sistema emopoietico e linfatico²²⁻²⁴.

Patogenesi

Nell'OFA primaria si stima che circa il 20-30% dei pazienti presenti fattori sierici in grado di trasferire la reazione orticariosa se iniettati nella pelle di una persona sana^{25,26}. Questi fattori sembrano essere immunoglobuline. Di conseguenza è stata postulata una teoria di risposta autoimmune attraverso interazione di autoanticorpi IgE con un antigene dipendente dal freddo presente nella cute (ancora non identificato)²⁷⁻²⁹. Alcune evidenze a supporto di questa teoria mostrano l'aumento delle IgE nel 70% di pazienti con OFA primaria, con solo il 10% di questi esibente segni di atopìa³⁰.

Alternativamente a questa teoria se ne pone un'altra postulante l'attività di autoanticorpi di tipo IgG e IgM anti-IgE, i quali medierebbero il rilascio di istamina da basofili circolanti e mastcellule, come ipotizzato nel caso dell'orticaria cronica autoimmune³¹⁻³⁴. Il fattore iniziante sarebbe rappresentato da un comune meccanismo d'induzione anticorpale, come un'infezione o una puntura d'imenottero. Un mimetismo molecolare indurrebbe la produzione di tali IgG e IgM anti-IgE e il freddo favorirebbe l'interazione tra questi autoanticorpi e le IgE legate alle mastcellule, determinando quindi degranulazione e rilascio d'istamina. In un'ottica di comunanza delle due teorie, la produzione di

IgE anti-antigene cutaneo freddo-correlato potrebbe rappresentare una risposta autoimmune derivante dalla formazione di tale alterazione antigenica cutanea²⁸.

Numerosi studi hanno dimostrato, durante l'esposizione al freddo, l'aumento delle concentrazioni sieriche di mediatori di derivazione da basofili e mastociti, come istamina, prostaglandina D2 e platelet-activating factor (PAF)³⁵⁻³⁷. I leucotrieni, a differenza di quanto accade durante il normale processo di degranulazione, sono rilasciati in quantità venti volte minori rispetto all'istamina³⁸. Tale situazione è stata altrove osservata quando l'attivazione delle mastcellule è mediata da neuropeptidi³⁹, come la sostanza P, il cui ruolo patogenetico, pur sospettato, è ancora poco chiaro. Il coinvolgimento di cellule infiammatorie, come neutrofilii e monociti, sembra legato a un'esposizione prolungata allo stimolo e pertanto riferibile a una reazione infiammatoria ritardata, innescata da mediatori chemiotattici liberati da mastcellule e basofili.

Nell'OFA secondaria a crioglobulinemia si ipotizza l'attivazione del complemento con conseguente degranulazione mastocitaria o, alternativamente, una diretta attività anti-IgE delle crioglobuline IgG. Nella forma secondaria a malattie infettive è stata inoltre dimostrata la presenza di emolisine da freddo e di un fattore capace di trasferire passivamente la malattia¹⁴.

L'OFA atipica sembra essere correlata ad una diminuzione della temperatura media dell'organismo⁶ e richiede dunque specifiche condizioni ambientali per elicitarci. Ciò giustificherebbe la mancata risposta al test da contatto con freddo. Varie osservazioni cliniche suggeriscono che in alcuni casi una forma atipica possa rappresentare una fase tardiva dell'evoluzione di una forma tipica, come tale inizialmente responsiva al classico test di provocazione¹.

Come già accennato in precedenza, l'orticaria da freddo familiare presenta una trasmissione autosomica dominante. In particolare, per quanto riguarda la SAFF, si è individuato un gene mutato, denominato CIAS-1, nella regione cromosomica 1q44⁴⁰. Mutazioni di questo gene sono comuni alle altre sindromi periodiche associate alla criopirina^{9,41}.

Nella SAFF non è stato possibile dimostrare finora il ruolo patogenetico di immunoglobuline o altri fattori circolanti, nè vi è inoltre

evidenza di rilascio d'istamina o di altri mediatori mastcellulari. Come tutte le sindromi autoinfiammatorie, la SAFF è caratterizzata da regolazione aberrante del segnale intracellulare innescato da citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina (IL)-1, e da una cronica persistenza della risposta infiammatoria in assenza di un'infezione manifesta. L'identificazione del gene CIAS-1 ha permesso di individuare una proteina, espressa soprattutto da monociti e granulociti, denominata criopirina⁴², che in queste condizioni appare iperespressa. Tale proteina replica, nel dominio pirina, la struttura delle "death proteins" che fanno parte dei sistemi di controllo e regolazione dell'apoptosi e presenta somiglianze con altre proteine, filogeneticamente molto conservate, che svolgono ruoli critici nell'ambito dell'immunità innata⁴³⁻⁴⁵. Alcune di queste proteine sono implicate nella suscettibilità a malattie autoinfiammatorie acquisite come il morbo di Crohn⁴⁶. La criopirina agirebbe, tramite recettori modulanti i processi apoptotici, attivando il fattore nucleare NFκB e l'enzima caspasi 1, portando ad un'aumentata produzione di citochine infiammatorie, tra le quali IL-6 e IL-1⁴⁷, i cui valori sono infatti aumentati nel siero di questi pazienti. Nello specifico la criopirina funziona come parte di un complesso macromolecolare, detto "inflammasoma" NALP3, che attiva IL-1β e IL-18 in risposta a fattori scatenanti di natura soprattutto infettiva⁴⁸⁻⁵⁰. Fisiologicamente, dunque, la criopirina si comporta come un sensore sensibile a eventuali patogeni. Rimane incerto come alterazioni della criopirina condizionino una disregolata risposta infiammatoria al freddo.

Manifestazioni cliniche

I sintomi dell'OFA primaria sono scatenati dal diretto contatto della pelle o delle mucose con stimoli freddi, rappresentati, ad esempio, da oggetti, aria, vento, acqua, ghiaccio o bevande ghiacciate, e sono generalmente limitati al punto di contatto o, più raramente, generalizzati⁵¹⁻⁵³. Segni precoci sono costituiti da eritema, seguito da comparsa di pomfi circondati da eritema e associati a prurito. In casi severi si osservano: edema e/o eritema diffusi, pomfi confluenti su vaste aree corporee e interessamento delle mucose. L'angioedema si os-

serva nel 73% dei pazienti con pomfi. Le lesioni regrediscono gradualmente entro un'ora circa, al massimo dopo 3 ore. Nelle sedi di maggior intensità della reazione può residuare una porpora e, eccezionalmente, si può assistere all'evoluzione in necrosi e lesioni ulcerative.

Una particolare sensibilità individuale o l'esposizione prolungata al freddo può risultare in reazioni generalizzate o sintomi sistemici quali cefalea, ipotensione, perdita di coscienza¹. L'apparato cardiovascolare è il distretto più colpito nell'ambito delle manifestazioni extracutanee, seguito dal sistema respiratorio (con comparsa di dispnea) e gastrointestinale (con spasmi e vomito). Queste reazioni più gravi sono tipicamente legate all'immersione del corpo in acqua o al consumo di bevande o cibi freddi. In tal senso è opportuno informare i pazienti dei rischi potenziali nei quali incorrono in tali circostanze.

L'OFA secondaria mostra lo stesso spettro di sintomi di quella primaria^{1,2}, con la sovrapposizione di segni clinici legati alla malattia di base. In particolare, manifestazioni cliniche di OFA secondaria a crioglobulinemia includono porpora, fenomeno di Raynaud, poliartrite, ulcerazioni cutanee e gangrena^{31,32}.

Nella forma familiare di orticaria da freddo ritardata, i tipici pomfi, rossi e profondi, compaiono nelle sedi di contatto solo dopo 9-18 ore ed esitano in lesioni iperpigmentate della cute.

Nella SAFF il rash non presenta le caratteristiche proprie, cliniche e istologiche, di una vera orticaria, essendo comunemente caratterizzato da papule e placche eritemato-edematose e raramente associato a prurito⁵⁴. L'eruzione presenta variazioni circadiane con peggioramento notevole nelle ore serali. Tale rash è associato a febbre e altri sintomi infiammatori sistemici simil-influenzali (cefalea, sudorazione, nausea, artralgie, mialgie), che possono sconfinare nello spettro sintomatologico di sindromi attigue dovute a mutazione dello stesso gene⁸. Analisi di routine rilevano lieve anemia, neutrofilia ed aumento delle proteine di flogosi, come la proteina C reattiva^{55,56}. Fino al 60% dei casi i pazienti con SAFF sviluppano un rash indotto dal freddo già dalla nascita, e il 95% sviluppa un rash nei primi 6 mesi di vita¹⁴. Altri sintomi si manifestano durante l'infanzia e persistono a vita. La prognosi *quoad vitam* non è di solito compromessa.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico, derivante dall'anamnesi e dalle caratteristiche cliniche, deve essere confermato con l'esecuzione di un test di provocazione con il freddo⁵⁷. La positività a questo test verifica la presenza di OFA tipica^{58,59}.

Sono stati proposti e descritti vari metodi per effettuare il "challenge". Il più comune tra questi è il test con il cubetto di ghiaccio (0-4°C), che è di semplice esecuzione, affidabile e specifico⁶⁰. Consiste nel situare a contatto con la cute della superficie volare dell'avambraccio per 3-5 minuti un cubetto di ghiaccio posto all'interno di un sacchetto di plastica o di una coppetta. È importante che vi sia un materiale d'interfaccia tra il cubetto di ghiaccio e la pelle per distinguere l'orticaria da freddo da quella acquagenica. Il 70% dei pazienti risponde con una reazione pomfoide entro 10 minuti e il 100% dei pazienti entro 20 minuti³. Le forme atipiche e le forme ereditarie non rispondono a tale test^{61,62}.

In caso di negatività del test con il cubetto di ghiaccio con mancanza di reazione immediata, si dovrebbe eseguire un test con acqua fredda, con immersione di un braccio e del corpo intero a temperature di 8-10°C e, in caso di mancata risposta, di 21°C⁵³. Questi ultimi accertamenti non permettono ovviamente una differenziazione con l'orticaria acquagenica. Se anche tali test risultassero negativi, dovrebbe esser eseguito un test con aria fredda o vento freddo, ponendo il paziente con vestiario leggero in una stanza a 4°C. Nella SAFF e soprattutto nelle forme atipiche spesso è necessario ricreare particolari condizioni ambientali per elicitare la sintomatologia: l'orticaria colinergica indotta dal freddo, per esempio, si evidenzia solo in condizioni di esercizio fisico in ambiente freddo⁶³.

È fondamentale conoscere tutti i tipi di test perché un singolo paziente può rispondere a un solo tipo di test in maniera esclusiva. In ogni prova, il paziente va sempre attentamente monitorato per la possibile comparsa di gravi reazioni sistemiche⁶⁴.

Per determinare l'indice di attività della malattia e per monitorare la risposta alla terapia, dovrebbero essere eseguiti test diretti alla valutazione della soglia di reattività in termini di tempo di applicazione dello stimolo e/o temperatura dello stimolo. Questi accertamenti sono molto difficilmente standardizzabili e presentano difficoltà tecniche di esecuzione. Per-

tanto la loro attuazione per mezzo del semplice cubetto di ghiaccio si dimostra inadeguata^{1,65}. Recentemente è stato introdotto un nuovo metodo, basato su un sistema elettronico, che permette l'esposizione della cute a temperature ben definite⁵⁸. Tale sistema trova l'applicazione ideale proprio nella valutazione dei tempi e delle temperature soglia.

Esami clinici e di laboratorio devono essere eseguiti di routine per escludere una forma secondaria⁶⁶: emocromo e formula leucocitaria, sierologia per infezioni batteriche o virali, determinazione di crioglobuline, criofibrinogeno, agglutinine ed emolisine da freddo. Nel sospetto di malattie ematologiche, linfoproliferative o neoplastiche si procederà con accertamenti di secondo livello. Quando si sospetta il ruolo inducente di un farmaco, quest'ultimo dovrà essere sospeso e sostituito.

Nelle forme familiari l'anamnesi familiare è positiva rilevando un pattern di trasmissione autosomica dominante. In particolare, nella SAFF, oltre alla risposta ritardata dopo 1-2 ore dall'esposizione al freddo ambientale, si riscontrano alcune caratteristiche specifiche, come, ad esempio, esordio in età precoce, leucocitosi periferica, febbre ed artralgie. La diagnosi può essere fatta rilevando episodi intermittenti ricorrenti di febbre e rash che seguono ad esposizione al freddo (criterio maggiore) in associazione ad almeno tre dei criteri minori, rappresentati da ereditarietà, comparsa dei sintomi nei primi 6 mesi di vita, durata degli attacchi inferiore a 24 ore, congiuntivite associata agli episodi acuti, assenza di sierosite, linfadenopatia ed edema periorbitale^{8,67}.

L'analisi cariotipica in pazienti affetti da SAFF non sempre riscontra la mutazione del gene CIAS-1, che invece si ritrova a volte nei soggetti sani. Queste evidenze, pertanto, suggeriscono una penetranza incompleta della mutazione o un ruolo di altri geni e/o fattori ambientali.

Per quanto concerne la diagnosi differenziale, altri tipi di orticaria (dermografica, acquagenica, angioedema vibratorio) si possono escludere con un'accurata anamnesi, ponendo domande mirate riguardo la comparsa dei pomfi, i fattori scatenanti e l'evoluzione temporale delle lesioni.

La panniculite da freddo, più frequente in età pediatrica, presenta un quadro clinico simile all'orticaria da freddo. Le lesioni sono

profonde e dolorose e compaiono 6-72 ore dopo il contatto con il freddo. La diagnosi differenziale può essere posta mediante esame istologico della cute lesionale che, nella panniculite, mostra un infiltrato linfo-istiocitico nel tessuto sottocutaneo profondo con sparsi eosinofili. Nell'OFA, invece, sono lo strato superficiale e quello medio del derma ad essere primariamente coinvolti.

Il prurito *hiemalis*, l'eritema da freddo e il prurito da freddo sono condizioni piuttosto rare, nelle quali il prurito può essere isolato o si accompagna ad eritema in assenza di pomfi. La sintomatologia in genere si presenta dopo riscaldamento della cute dopo precedente esposizione al freddo. Queste condizioni sono considerate forme abortive di orticaria da freddo³.

Terapia

Orticaria da freddo acquisita

Un punto fondamentale della gestione terapeutica dell'OFA è la prevenzione di una possibile reazione anafilattica durante attività acquatiche e/o esposizione alle basse temperature. Questo tipo di reazione è particolarmente frequente in pazienti con OFA primaria o secondaria che hanno un tempo minimo di risposta al test di provocazione inferiore a 3 minuti^{1,2}. Sintomi suggestivi di anafilassi fino allo shock conclamato sono stati descritti anche in soggetti affetti da orticaria da freddo con test di provocazione negativo. In tal senso è importante una corretta informazione dei pazienti riguardo i possibili stimoli scatenanti e il loro riconoscimento.

Il trattamento sintomatico più comune ed efficace è rappresentato dagli antistaminici, che prevengono e riducono sia il rash cutaneo sia il prurito^{57,68}. La ciproepatadina è stata il farmaco di scelta in passato; presenta effetto di antagonista serotoninergico e lievi effetti anticolinergici, con stimolazione dell'appetito e aumento di peso³. Il ketotifene, raccomandato anch'esso in passato, presenta notevoli problemi di aumento di peso, oltre a presentare rischio di sedazione ed effetti anticolinergici³. Un buon grado di risposta, con effetti collaterali trascurabili, si ottiene con gli antistaminici di nuova generazione, come cetirizina, desloratadina ed ebastina^{3,68,69}.

La combinazione di antistaminici anti-H₁ ed anti-H₂ (cimetidina, ranitidina) sembra più efficace della monoterapia con anti-H₁ in alcuni studi, egualmente efficace in altri^{3,70}. In caso di refrattarietà dei sintomi al trattamento con anti-H₁ di nuova generazione, si può considerare l'aumento del dosaggio di questi farmaci fino a quattro volte la dose standard giornaliera, potenziando l'effetto terapeutico in taluni casi⁵⁷. Un recente studio controllato conferma tali osservazioni dimostrando come dosi più alte di desloratadina rispetto a quella raccomandata possano fornire un beneficio addizionale nell'OFA⁷¹. Alcune segnalazioni sporadiche suggeriscono l'efficacia di cetirizina in combinazione con zafirlukast⁷² e di montelukast da solo⁷³. Tuttavia, in un recente studio, si è dimostrato che i leucotrieni non sono rilasciati in quantità significative negli episodi di orticaria da freddo e che pertanto l'uso degli antagonisti dei leucotrieni non induce un effetto terapeutico e/o preventivo significativo⁷⁴.

Alcune evidenze documentano l'efficacia di terapie antibiotiche a largo spettro (ad esempio, alte dosi di penicillina o tetracicline), anche in casi nei quali non è stata identificata un'infezione di base^{13,75,76}. Uno studio condotto in 85 pazienti con OFA suggerisce che i più frequenti processi infettivi associati siano rappresentati da sinusiti (5-6%), tonsilliti (2-22%) e infezione da *Helicobacter pylori* (30%)³⁰. In questo ultimo caso la terapia con penicillina porterebbe ad una soppressione, ma non ad una eradicazione dell'infezione, predisponendo a ricomparsa di orticaria. È stato anche ipotizzato che l'antibiotico possa interagire con altri fattori, ancora sconosciuti, scatenanti la malattia o possa esercitare effetti antinfiammatori indiretti.

L'uso di corticosteroidi appare appropriato solo nei casi di sintomi particolarmente severi o in caso di esposizioni prolungate a stimoli freddi non altrimenti evitabili, come, per esempio, durante interventi di cardiocirurgia che prevedano un'ipotermia^{77,78}.

Alcune osservazioni riportano una risposta alla capsaicina topica³⁹. Questa sostanza agirebbe mediante deplezione di neuromediatori a livello delle terminazioni nervose sensoriali, inibendo dunque la degranolazione mediata da fattori come la sostanza P, il cui ruolo è comunque lungi dall'essere completamente compreso.

Durante il trattamento, misurazioni seriali

del tempo minimo di risposta al “challenge” possono essere utilizzate come indicatore obiettivo di soppressione dei sintomi. Lo scopo della terapia sintomatica dovrebbe essere quello di aumentare la soglia di reattività, in modo da ridurre il rischio di reazioni sistemiche durante l’esposizione al freddo. Pazienti con forme severe di OFA, a rischio di anafilassi, dovrebbero essere dotati di kit di emergenza contenenti corticosteroidi, antistaminici e un autoiniettore di adrenalina.

In caso d’intervento chirurgico è necessaria una profilassi integrata che comprenda: il riscaldamento della sala operatoria; il riscaldamento a 37°C di ogni fluido introdotto per via intravenosa e la somministrazione preventiva di anti-H₁, anti-H₂ e corticosteroidi⁷⁷. Per interventi cardiocirurgici, in alternativa all’ipotermia, in pazienti di difficile gestione nonostante premedicazione, può essere possibile utilizzare tecniche di cardioplegia normotermica^{79,80}. L’OFA, in pazienti ignari di esserne affetti, è stata riportata come causa di edema nel decorso postoperatorio a seguito di procedure chirurgiche elettive oculofaciali⁸¹. È perciò importante includere nella routine preoperatoria semplici domande riguardanti la presenza di sintomi scatenati dall’esposizione al freddo. In caso di riscontro positivo a questo semplice screening, il paziente potrà essere avviato ad ulteriori indagini.

In occasione di attività acquatiche, oltre alla premedicazione, si consiglia ai pazienti di farsi accompagnare da un conoscente e di tenere il kit di emergenza a portata di mano. Quando la terapia farmacologica non si rivela efficace è raccomandata l’induzione della tolleranza al freddo⁸²⁻⁸⁴. L’induzione va eseguita in ambiente ospedaliero sotto stretta supervisione, per il rischio di reazioni sistemiche. Dopo l’induzione, nella fase di mantenimento i pazienti devono sottoporsi quotidianamente a docce o bagni freddi, procedura che risulta spesso sgradita ed è responsabile di bassa compliance, con conseguente perdita della tolleranza ed aumento della suscettibilità a reazioni sistemiche³. Evidenze di microscopia elettronica dimostrano che la comparsa della tolleranza non è legata, come inizialmente era stato proposto, a esaurimento dei mediatori mastcellulari^{83,85}. Si sospetta invece una graduale inattivazione di processi metabolici delle mastcellule⁸⁵.

Nell’OFA secondaria, la terapia di scelta è il

trattamento della condizione di base. I sintomi, infatti, generalmente migliorano o regrediscono con l’eradicazione della malattia sottostante.

Prospettive future sono rappresentate dalla terapia con anticorpi monoclonali anti-IgE. Alcune segnalazioni suggeriscono infatti che omalizumab, alla dose di 375 mg ogni 2 settimane, sia molto efficace, anche in casi severi e refrattari. In particolare è stato recentemente riportato il caso di una paziente di 12 anni affetta da orticaria da freddo idiopatica severa e resistente ad antistaminici ad alte dosi⁸⁶. La somministrazione di omalizumab ha portato a riduzione notevole della sintomatologia già alla seconda settimana e scomparsa totale di sintomi e segni al quinto mese, consentendo parallelamente la sospensione degli antistaminici. I sintomi sono riapparsi quando la paziente ha saltato due somministrazioni e sono nuovamente scomparsi alla ripresa del trattamento. Omalizumab è indicato nel trattamento dell’asma persistente grave, e varie osservazioni depongono per la potenziale utilità anche in altri disordini atopici o malattie istamino-mediate, come la rinite allergica, la dermatite atopica e l’orticaria cronica idiopatica, sebbene siano necessari ulteriori studi per poter definire l’efficacia della terapia anti-IgE e definirne le indicazioni nell’ambito di queste malattie e della stessa orticaria da freddo⁸⁷⁻⁹².

Orticaria da freddo familiare

Si applicano anche in questa forma le misure di prevenzione generale, come l’elusione dei vari possibili stimoli a bassa temperatura.

I corticosteroidi sono efficaci se utilizzati a dosaggi sufficientemente alti, ma l’uso a lungo termine è limitato dagli effetti collaterali. I farmaci antinfiammatori non steroidei sono efficaci sui sintomi articolari ma non su altri sintomi. Azatioprina, ciclosporina e altri farmaci immunosoppressivi, come il micofenolato, si sono dimostrati deludenti. In rari casi si sono osservate risposte ai sali d’oro e agli steroidi anabolizzanti⁸.

Lanakinra, un inibitore dell’IL-1, sembra prospettarsi come un farmaco efficace e sicuro: varie osservazioni in pazienti con sindromi correlate alla criopirina ne dimostrano infatti l’attività nel ridurre l’infiammazione sistemica cronica^{54,93}. Tuttavia, non essendo ancora stati effettuati studi randomizzati controllati e studi

a lungo termine, il ruolo di anakinra è ancora da definire. È stato anche proposto, a livello meramente sperimentale, l'uso di inibitori delle caspasi.

Bibliografia

- Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, et al. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 416.
- Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 965.
- Möller A, Henz BM. Cold Urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, et al (eds). *Urticaria: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects*. Berlin: Springer, 1998.
- Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 438.
- Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, et al. Systemic cold-induced urticaria: clinical and laboratory characterization. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 52.
- Illig L, Paul E, Brück K, et al. Experimental investigations on the trigger mechanism of the generalized type of heat and cold urticaria by means of a climatic chamber. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 373.
- De Feo CP. Cold urticaria. *Arch Dermatol* 1962; 85: 784.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold auto-inflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 615.
- Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198.
- Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586.
- Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infivers: an evolving mutation database for autoinflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004; 24: 194.
- Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, et al. Familial mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. *Ann Rheum Dis* 2006; 16: 665.
- Möller A, Henning M, Zuberbier T, et al. *Epidemiologie und Klinik der Kalteurtikaria*. *Hautarzt* 1996; 47: 510.
- Harris KE, Lewis T, Vaughan JM. Haemoglobinuria and urticaria from cold occurring singly or in combination: observations referring especially to the mechanism of urticaria with some remarks upon Raynaud's disease. *Heart* 1929; 14: 305.
- Fitzmaurice BT. Cold urticaria following chickenpox: report of a case. *Northwest Med* 1935; 34: 443.
- 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- β . *J Dermatol* 2003; 30: 321.
- Morais-Almeida M, Marinho S, Gaspar A, et al. Cold urticaria and infectious mononucleosis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 368.
- Kränke B, Mayr-Kanhäuser S, Aberer W. *Helicobacter pylori* in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 57.
- Miralles Lopez JC, Lopez Andreu FR, Sanchez-Gascon F, et al. Cold urticaria associated with acute serologic toxoplasmosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 172.
- Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975; 93: 135.
- Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, et al. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 93.
- Rawnsley HM, Shelley WB. Cold urticaria with cryoglobulinemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 1968; 98: 12.
- Wanderer AA, Nuss DD, Tormey AD, et al. Urticarial leukocytoclastic vasculitis with cold urticaria: report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1983; 119: 145.
- Koay J, Jones D, Duvic M. Cold urticaria in a patient with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 608.
- Sherman WB, Seeborn PM. Passive transfer of cold urticaria. *J Allergy* 1950; 21: 414.
- Samsøe-Jensen T. Cold urticaria: report of a case. Passive transfer and in vitro experiments with skin cells. *Acta Derm-Venereol (Stockh)* 1955; 35: 107.
- Houser DD, Arbesman CE, Ito K, et al. Cold urticaria: immunologic studies. *Am J Med* 1970; 49: 23.
- Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, et al. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med* 1981; 305: 1074.
- Mathews KP. Exploiting the cold-urticaria model. *N Engl J Med* 1981; 305: 1090.
- Buss YL, Sticherling M. Cold urticaria; disease course and outcome--an investigation of 85 patients before and after therapy. *Br J Dermatol* 2005; 153: 440.
- Costanzi JJ, Coltman CA. Kappa chain cold precipitable immunoglobulin G associated with cold urticaria. *Clin Exp Immunol* 1967; 2: 167.
- Costanzi JJ, Coltman CA, Donaldson VH. Activation of complement by a monoclonal cryoglobulin associated with cold urticaria. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 902.
- Hide M, Francis DM, Gratten CEH, et al. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599.
- Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-Fc epsilon RI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492.
- Beall GN. Plasma histamine concentrations in allergic diseases. *J Allergy* 1963; 34: 8.
- Wasserman SI, Ginsberg MH. Release of platelet factor 4 into the blood after cold challenge of patients with cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 275.
- Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, et al. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *N Engl J Med* 1985; 313: 405.
- Benyon RC, Robinson C, Church MK. Differential release of histamine and eicosanoids from human skin mast cells activated by IgE-dependent and non immunological stimuli. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 898.
- Toth-Kasa I, Jancso G, Obal F Jr, et al. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 34.
- Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1693.
- Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated auto-inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3340.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein cause familial cold auto-inflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 9: 301.
- Urano Y, Shikiji T, Sasaki S, et al. An unusual reaction to cold: a sporadic case of familial polymorphous cold eruption? *Br J Dermatol* 1998; 139: 504.

44. Bertin J, Di Stefano PS. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death Differ* 2000; 7: 1273.
45. Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 371.
46. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599.
47. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, et al. PYPAF1: a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF- κ B. *J Biol Chem* 2002; 277: 10.
48. Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, et al. Critical role for cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded RNA. *J Biol Chem* 2006; 281: 36560.
49. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228.
50. Sutterwala FS, Ogura Y, Szczepanik M, et al. Critical role for NALP3/CIAS1/cryopyrin in innate and adaptive immunity through its regulation of caspase-1. *Immunity* 2006; 24: 317.
51. Ting S. Cold-induced urticaria in infancy. *Pediatrics* 1984; 73: 105.
52. Neittaanmaki H. Cold urticaria: clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 636.
53. Casale TB, Sampson HA, Hanifin J, et al. Guide to physical urticarias. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 758.
54. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1591.
55. Tindall JP, Beeker SK, Rosse WF. Familial cold urticaria: a generalized reaction involving leukocytosis. *Arch Intern Med* 1969; 124: 129.
56. Tonnesen MG, Clark RAF, Siegal SL, et al. Cyclic endothelial cell injury and chronic blood vessel wall alterations in familial cold urticaria. *Clin Res* 1985; 33: 690.
57. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316.
58. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1224.
59. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 259.
60. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 106.
61. Curnow JSH. Stable low temperature source to test for cold urticaria. *Med Biol Eng Comput* 1978; 16: 215.
62. Czarnetzki BM, Frosch PJ, Spretcher R. Localized cold reflex urticaria. *Br J Dermatol* 1981; 104: 83.
63. Ii M, Sayama K, Tohyama M, et al. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 368.
64. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 326.
65. Wanderer AA, St Pierre JP, Ellis EF. Primary acquired cold urticaria: double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1375.
66. Barbaud A. Urticaires physiques. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 1S16.
67. Hoffman HM, Gregory SG, Mueller JL, et al. Fine structure mapping of CIAS1: identification of an ancestral haplotype and a common FCAS mutation, L353P. *Hum Genet* 2003; 112: 209.
68. Juhlin L. Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 51.
69. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007; 62: 1465.
70. Duc J, Pécoud A. Successful treatment of idiopathic cold urticaria with the association of H1 and H2 antagonists: a case report. *Ann Allergy* 1986; 56: 355.
71. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672.
72. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, et al. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 714.
73. Hani N, Hartmann K, Casper C, et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 229.
74. Nuutinen P, Harvima IT, Ackermann L. Histamine, but not leukotriene C4, is an essential mediator in cold urticaria wheals. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 9.
75. Obermayer ME. Treatment of cold urticaria with penicillin. *Arch Dermatol* 1963; 87: 269.
76. Illig L. Penicillin treatment of cold urticaria. *Ger Med* 1967; 12: 392.
77. Lockhart CH, Brownrigg JC. Anesthetic hazards of cold urticaria. *Anesthesiol* 1973; 38: 96.
78. Johnston WE, Moss J, Philbin DM, et al. Management of cold urticaria during hypothermic cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1982; 306: 219.
79. Malm T, Juhlin L, Michaelsson G, et al. Aortocoronary bypass surgery with normothermia in a patient with severe cold urticaria. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36: 49.
80. Irani C, Gordon ND, Levinson AI. Normothermic cardioplegia in a patient with cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 722.
81. Burroughs JR, Patrinely JR, Nugent JS, et al. Cold urticaria: an underrecognized cause of postsurgical periorbital swelling. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005; 21: 327.
82. Leigh IM, Ramsay CA, Calnan CD. Cold urticaria desensitisation. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1974; 60: 40.
83. Black AK, Sibbald RG, Greaves MW. Cold urticaria treated by induction of tolerance. *Lancet* 1979; 2: 964.
84. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 312.
85. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 256.
86. Kobza-Black A, Sibbald RG, Greaves MW. Cold urticaria treated by induction of tolerance. *Lancet* 1979; 2: 964.
87. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMab-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966.
88. Bez C, Schubert R, Kopp M, et al. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1079.
89. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415.
90. Ben-Shoshan M. Omalizumab: not only for asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008; 2: 191.
91. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569.
92. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, et al. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530.
93. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583.

Fotoprotezione: nuovi confini

Domenico Bonamonte¹, Caterina Foti¹, Nicola Lionetti², Luigi Rigano³ e Gianni Angelini¹

Riassunto. L'esposizione al sole è la più importante causa di fotocarcinogenesi, fotoinvecchiamento e fotoimmunosoppressione. Al fine di ridurre al minimo gli effetti nocivi delle radiazioni ultraviolette (RUV) sono necessarie campagne educazionali pubbliche circa le misure per la corretta fotoprotezione. I mezzi a disposizione sono la protezione mediante filtri solari e abiti. I tessuti a maglia stretta e più spessi sono più protettivi rispetto a quelli a trama lassa e più leggeri. Denim, lana e materiale sintetico (poliestere) proteggono meglio del cotone, lino e rayon. I colori scuri sono più protettivi rispetto a quelli chiari, e lo stesso tessuto è meno efficace nella sua azione quando bagnato. I cappelli a tesa larga riparano il cuoio capelluto, il viso e il collo. Un cappello con visiera più lunga di 7,5 cm protegge il naso con un fattore di protezione solare (SPF) 7 e il mento con SPF 2. I filtri solari si dividono in due grandi categorie, secondo la struttura chimica: agenti organici (prima denominati "chimici") e inorganici (prima denominati "fisici"). Insieme i due tipi di filtri agiscono sinergicamente nell'incrementare il SPF. I filtri organici assorbono la RUV e la convertono in lunghezze d'onda più lunghe e innocue, soprattutto nella regione degli infrarossi. Perché siano efficaci, è necessario che siano chimicamente stabili, che dissolvano o disperdano facilmente e permanentemente nel veicolo, e che rimangano sulla cute in quantità adeguata anche dopo il bagno o abbondante sudorazione. Essi non debbono essere tossici né debbono indurre irritazione o allergia da contatto. I filtri inorganici (titanio diossido e ossido di zinco) riflettono e disperdono la RUV e la luce visibile; l'azione è legata alla superficie cristallina riflettente di ioni metallici e ioni ossigeno che forma una barriera opaca, motivo dell'inaccettabilità cosmetica dei prodotti nel passato. Questi filtri non hanno proprietà irritanti o sensibilizzanti. I filtri solari debbono essere applicati in giusta quantità: 35 mg coprono adeguatamente la superficie cutanea di un adulto medio. Nella gran maggioranza dei casi è indicato un SPF fra 15 e 30; l'impiego di filtri con SPF superiore a 30 fino a 50+ è indispensabile nei bambini e in tutti i casi di abnorme risposta alle radiazioni attiniche, quali soggetti con carnagione e occhi chiari, soggetti con largo numero di nevi melanocitici acquisiti ed efelidi, soggetti con nevi displastici o cheratosi solari, e soggetti con fotodermatosi o compromissione immunitaria. Alcuni agenti chimici possono indurre irritazione, fotirritazione, allergia e fotoallergia da contatto. Tenuto conto tuttavia del larghissimo uso di filtri solari, la frequenza di tali reazioni può essere considerata davvero bassa. La campagna educativa circa la fotoprotezione necessita d'informazione pubblica attraverso i mass media, ma anche a scuola, sui posti di lavoro, negli ambulatori medici e negli ospedali. Le Società italiane di Dermatologia e Venereologia devono essere particolarmente attive nel supportare l'informazione: esse potrebbero pubblicare appositi libretti (intitolati, ad esempio, "Sole e Cute") da distribuire in farmacie, ospedali e durante eventi sociali, come lo "Skin cancer day".

Parole chiave: cancro cutaneo, filtri solari, fotodermatosi, fotoprotezione, prodotti autoabbronzanti, radiazioni ultraviolette.

Summary. *Photoprotection: new frontiers.* Sun exposure is the most important cause of photocarcinogenesis, photoaging and photoimmunosuppression. An increased incidence of skin cancer, primarily squamous cell or basal cell carcinomas, has been observed in recent years everywhere in the western part of the World, where the vogue for sunbathing and the use of sunbeds is still today a habit deeply difficult to change. Ultraviolet B (UVB) is the major active terrestrial waveband region that induces these kinds of cutaneous cancers because of direct photochemical mutations of DNA, while ultraviolet A (UVA) could have a more indirect effect on the gene mutations via the production of reactive oxygen species. The most lethal of the skin tumors, malignant melanoma, also is associated with unprotected photoexposure, more commonly with sporadic exposure to sunlight, especially early in life, but the wavelengths responsible have not been clearly defined. Both UVB and UVA radiations are also responsible of other chronic adverse effects, such as skin ageing and photodermatoses. Concerning the acute effects in human skin, it is known that UVB has a greater role in sunburn, tanning and vitamin D synthesis.

In order to reduce the deleterious effects of UV radiations to a minimum, public information campaigns on photoprotective measures must be a mandatory goal to promote continually. Physical protection and sunscreens

¹Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Clinica medica, Immunologia e Malattie infettive, Università degli Studi di Bari; ²Studio L. Rigano, Milano; ³Institute of Skin Product and Evaluation (ISPE), Milano.

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

Accettato per la pubblicazione il 7 aprile 2009.

are today the two main types of photoprotection. Clothing and hats remain excellent tools for sun protection. Unfortunately, exist different methods and standards for labelling ultraviolet-protective textiles, but none of them is mandatory for manufacturers. Anyway, laboratory testing shows that many factors affect the UV transmission through the fabrics, such as, in decreasing order of effect: porosity, type, colour, weight and thickness. Tightly woven and thicker fabrics provide greater protection than loosely woven and thinner ones. Denim, wool and synthetic (polyester) materials protect better than cotton, linen and rayon. Dark colours provide greater protection than light colours and the same textiles are less protective when wet. Hats with a wide brim protect head, face and neck. A hat with a brim larger than 7.5 cm protects the nose with sun protection factor (SPF) 7 and chin with SPF 2. Apart from clothes, hats and glasses, shade devices provide some protection, but even in the shade a 50% scattered ambient UV radiation may be present, especially in case of reflective surfaces, such as sand, snow and ice.

Sunscreens are divided into two broad categories, according to their chemical structure: organic (formerly designed as chemical) and inorganic (formerly designed as physical) agents. Organic and inorganic filters are blended to act synergistically to increase the SPF. Chemical sunscreens absorb UV radiation and convert it to harmless low-energy longer wavelengths, mostly in the infrared region. These agents are divided in UVB (cinnamates, PABAs, salicylates, camphor derivatives), UVA (benzophenones, dibenzoylmethane, antranilates), or UVA/UVB absorbers. To be effective, they should be photo-chemically stable, dissolve or disperse easily and permanently in the vehicle, and remain in place after swimming or perspiration. Additionally, the filters should be non toxic and not induce irritation or contact sensitization. Inorganic agents (till now titanium dioxide and zinc oxide) reflect and scatter ultraviolet and visible radiation from the surface of the ionic metal lattice, which forms an opaque reflecting barrier (because of this, often were cosmetically unacceptable). They have no irritant or sensitivity properties on human beings. Recently, controversies about sunscreens efficacy and safety have induced a reassessment of their use. As regards efficacy, in September 2006 the European Committee published some recommendations (“guidelines”), in order to standardize the methodologies used for SPF testing, application technique and control reference formulation. Regulations specify that, for SPF testing reasons, sunscreens must be applied in a application amount of 2 mg/cm². According to this amount, 35 ml per application would adequately cover the 1.73 m² average adult body surface area. Recommendations about the optimal SPF indicate that filters with SPF 15 or 30 may be applied under most conditions. The use of higher SPF sunscreens (over SPF 30 and up to SPF 50+) is mandatory for children and population with abnormal response to UV radiation, such as fair skin complexion, subjects with a large number of acquired melanocytic nevi and freckles, subjects who have dysplastic nevi or solar keratoses, and those with impaired immune system and photodermatoses.

Most chemical sunscreens have been reported to cause irritancy, allergy or photo-allergy. Most of these adverse reactions are due to irritating rather than allergic reactions to either the sunscreens agents or one of the components. However, the frequency of such reactions must be considered very low considering the magnitude of public exposure.

To protect itself from the dangerous effects of sunlight, the skin naturally uses antioxidants. These substances neutralize the reactive oxygen species that are produced under the combined action of UV radiation and oxygen. Recent evidence suggests that antioxidants (the most used by the human skin are L-ascorbic acid and α -tocopherol), administered either systematically or topically, can play a good photo-protective role.

Current guidelines for adequate photo-protection and to avoid cumulative exposure to solar UV are recommended: 1. minimizing or avoiding, if possible, sun exposure between 11.00 am and 04.00 pm during summertime; 2. wearing a wide brimmed hat and protective cloths; 3. use of sunglasses; 4. uniform application of appropriate sunscreen 20-30 minutes before the exposure and reapplication every 2 hours or after vigorous activity that could remove sunscreen, such as swimming, towelling or excessive sweating and rubbing. This message needs to be promoted through the mass media, but also at schools, work sites, outpatient clinics and hospitals. The Italian Societies of Dermatology and Venereology must be very active in supporting this task. They should publish a leaflet, entitled for example “Sun and Skin”, which can be distributed by pharmacists, hospitals, and during social events, i.e. “Skin Cancer Day”.

Key words: photodermatoses, photoprotection, skin cancer, sunless tanning products, sunscreens, ultraviolet radiation.

Cenni storici

Il rapporto uomo-sole ha subito nel tempo varie tendenze sociali, per lo meno nell'emisfero nord. Per 25 secoli la cute chiara alabastrina è stata ritenuta bella e ideale, segno peraltro di uno stato sociale privilegiato, in contrasto con quello plebeo di vita di lavoro manuale all'aperto.

All'inizio del novecento c'è stato, grazie anche allo “Chanel look” (Coco, che era tornata abbronzata da una vacanza a Palm Beach, era regina incontrastata di “lifestyle”), un cambiamento di tendenza, un nuovo trend sociale per cui l'abbronzatura è assurta a simbolo di salute, svago, ricchezza e bellezza. A ciò contribuì ovviamente la rivoluzione industriale, con migliori condizioni economiche di vita e conseguente voglia di

vacanze e sport all'aria aperta. E come se non bastasse, Niels Finsen all'epoca fu insignito del Premio Nobel per aver dimostrato l'effetto benefico del sole sul lupus volgare, e la stessa luce solare si rivelò peraltro efficace sul rachitismo. Pareva dunque che la pelle non avesse altra scelta: doveva essere esposta al sole.

Nelle ultime due decadi è sopravvenuto un cambiamento di tendenza: presa coscienza degli effetti nocivi carcinogenetici delle radiazioni attiniche, l'abbronzatura è rimasta simbolo di svago, bellezza e ricchezza, ma non certo di salute. Il motto "brucia e spella" è diventato "out" ed è stato saggiamente sostituito da un altro detto, "friggi oggi e paghi domani". Al fine di "mettere in ombra" l'"healthy sunshine", la ricerca si è quindi orientata verso l'urgente necessità di misure fotoprotettive^{1,2}.

Effetti da radiazioni ultraviolette

Lo strato di ozono (O₃), presente nell'atmosfera fra 10 e 50 km dalla superficie terrestre, foto-assorbe alte quantità di radiazioni ultraviolette B (UVB) corte, tutta la radiazione ultravioletta C (UVC) e piccole quantità di radiazione ultravioletta A (UVA). La quantità di UVA e UVB solari che raggiunge la superficie terrestre è in rapporto con altitudine [laddove l'atmosfera è più sottile si verifica un incremento di intensità delle radiazioni UV (RUV) del 4% per ogni 300 metri di altezza], latitudine (l'incremento medio in intensità di UVB per grado di latitudine è del 3% circa), stagione, orario della giornata, quantità di nuvole e strato di ozono. Le radiazioni UVA sono, tuttavia, meno influenzate da altitudine

e condizioni atmosferiche, avendo lunghezza d'onda maggiore rispetto a quelle UVB.

Il rapporto UVA/UVB sulla superficie terrestre è di 20:1. La RUV è maggiore fra le ore 10 del mattino e le 16 del pomeriggio. La più alta irradianza è all'equatore e in montagna. E' stato stimato che il 50% dell'esposizione agli UVA avviene all'ombra³⁻⁶.

Gli effetti sulla cute da RUV sono noti (tabella I). La suddivisione UV-C, B ed A fu inizialmente basata sugli effetti biologici delle diverse lunghezze d'onda. La risposta acuta alle radiazioni UVB comprende eritema, edema, pigmentazione ritardata, ispessimento dell'epidermide e del derma, sintesi della vitamina D. Gli effetti cronici da UVB sono fotoinvecchiamento, immunosoppressione, fotocarcinogenesi e fotodermatosi.

L'eritema UVB-indotto insorge 4 ore circa dopo l'esposizione, raggiunge il picco dopo 8-24 ore e risolve dopo 1-2 giorni; nei soggetti biondi e negli anziani l'eritema può persistere per alcune settimane. La capacità delle RUV ad indurre eritema diminuisce con l'aumentare della lunghezza d'onda: allo scopo di produrre la stessa risposta di eritema da UVB è necessaria infatti una dose di UVA circa 1000 volte più grande.

La pigmentazione immediata da UVA compare alcuni secondi dopo l'esposizione e scompare entro 2 ore dalla stessa, come risultato della foto-ossidazione della preesistente melanina. L'abbronzatura ritardata, che raggiunge il picco 3 giorni dopo l'irradiazione, è causata invece dall'incremento dell'attività tirosinasi con formazione di nuova melanina. La pigmentazione ritardata UVB-indotta ha un fattore di protezione solare (SPF) di 3, mentre

Tabella I - *Effetti cutanei da esposizione solare non protetta.*

Radiazioni ultraviolette	Effetti acuti	Effetti cronici
190-280 nm (UVC)	Filtrati dallo strato di ozono nella stratosfera	
280-320 nm (UVB)	Eritema (picco dopo 8-24 h) Edema Pigmentazione ritardata Ispessimento epidermide e derma Sintesi vitamina D	Fotocarcinogenesi Immunosoppressione Fotoinvecchiamento Fotodermatosi
320-400 nm (UVA)	Pigmentazione immediata (entro 2 h) Eritema (15-25%)	Fotocarcinogenesi Immunosoppressione Fotoaging Fotodermatosi

quella indotta da UVA non è fotoprotettiva.

Dopo una singola esposizione acuta agli UVB si ha incremento dell'attività mitotica dell'epidermide (in minor misura anche del derma), persistente per giorni o settimane, con conseguente ispessimento della cute di circa 2 volte. Al contrario, una singola esposizione agli UVA non induce aumento dello spessore cutaneo, il quale, anche se in minore misura rispetto a quello da UVB, insorge solo dopo ripetute esposizioni.

L'effetto immunosoppressivo è associato in prevalenza alle radiazioni UVB. Recenti studi, tuttavia, indicano che le radiazioni UVA sono più immunosoppressive rispetto a quelle UVB, attraverso un danno del DNA per processo ossidativo^{3,7,8}.

La correlazione fra eritema e danno del DNA associata alla carcinogenesi è abbastanza nota. La mutazione del gene p53 è stata riscontrata in oltre il 90% dei carcinomi squamocellulari, nel 60% delle cheratosi attiniche e nel 50% dei carcinomi basocellulari⁹.

La relazione fra esposizione solare cumulativa e melanoma non è invece altrettanto lineare. Da molti studi emerge infatti l'ipotesi che sia l'esposizione intermittente quella più strettamente correlata con il melanoma, piuttosto che quella costante. E' stata anche osservata associazione fra melanoma ed esposizione solare ricreazionale, e non fra la stessa neoplasia e l'esposizione occupazionale. Il melanoma, infatti, non insorge di preferenza su sedi costantemente fotoesposte, e la sua incidenza non aumenta con l'età. Il colore della cute, la tendenza alla scottatura piuttosto che all'abbronzatura, il numero di settimane di vacanze spese sulla spiaggia e il numero di lentiggini e nevi melanocitici (lesioni associate all'incremento dell'esposizione solare) sono i fattori di rischio per melanoma. L'incidenza di quest'ultimo è in aumento in tutto il mondo, con un indice del 3-7% per anno; essa è incrementata del 1.000% negli ultimi 50 anni, e questo indice è oggi maggiore che per ogni altra forma di cancro².

Fotoprotezione

Allo scopo di ridurre al minimo gli effetti deleteri delle RUV, l'educazione pubblica sulle misure fotoprotettive deve essere continua. E'

innegabile che la qualità della vita dipende dall'interazione con l'ambiente; una volta capito come l'ambiente ci influenza, diventa più facile interagire con esso. Nel caso specifico è necessario un equilibrio eco-fisiologico con il sole, che deve avvalersi dei vari presidi di fotoprotezione a disposizione, sia ambientali e biologici che fisici e chimici (tabella II).

Tabella II - Presidi di fotoprotezione.

-
1. Agenti ambientali naturali (ozono, nuvole, inquinanti, nebbia)
 2. Agenti biologici naturali (cromofori intraepidermici)
 3. Agenti fisici (vestiario, cappelli, occhiali, vetro)
 4. Agenti chimici (filtri solari)
 5. Antiossidanti (vitamine E e C)
 6. Altri presidi
-

Fotoprotezione ambientale

Dell'importanza dell'ozono, molecola foto-assorbente, si è detto in precedenza. Le sostanze che depletano ozono (clorofluorocarburi) hanno un ruolo importante nell'esposizione UV terrestre. E' stato stimato infatti che un decremento dell'1% dei livelli di ozono è seguito da incremento dell'1-2% del melanoma¹⁰⁻¹².

Allo zenit solare i raggi del sole passano perpendicolarmente attraverso un minore spessore dell'atmosfera rispetto ad altre ore del giorno, con conseguente minore assorbimento delle RUV da parte della stessa; è stato inoltre calcolato che oltre il 50% della dose giornaliera di RUV raggiunge la terra fra le ore 12.00 e le 15.00. Sono questi i motivi per cui è necessario evitare l'esposizione nelle ore centrali più calde della giornata.

Nebbia, foschia, nuvole e inquinanti possono ridurre i livelli di UV del 10-90%. Neve, ghiaccio, sabbia e metalli possono riflettere fino all'85% di UVB. L'acqua marina può riflettere fino al 15% di RUV, mentre le acque chete (per es., quelle delle piscine) riflettono molto poco. Il riverbero di RUV dal resto della superficie terrestre è di norma inferiore al 10%. Importante notare che l'acqua non è un buon fotoprotettore, in quanto le RUV possono penetrarvi fino ad una profondità di 60-100 cm: i nuotatori quindi possono essere potenzialmente colpiti da quantità significative di RUV.

L'ombra riduce la radiazione solare del 50-95%, in rapporto con le varie possibilità: l'ombrellone offre il minimo, mentre alberi con fogliame molto denso offrono il massimo di protezione.

Fotoprotezione biologica naturale

Di norma la pelle può assorbire radiazione nell'intervallo di UVB e UVC, riflette dal 5 al 10% del range compreso fra 250 e 300 nm e disperde gran parte del visibile¹³.

I cromofori sono raggruppamenti di atomi nelle molecole dotati di mobilità elettronica che assorbono energia luminosa. Le basi pirimidiniche e puriniche del DNA e le proteine (in particolare triptofano e tirosina) sono i maggiori assorbenti di UVB, mentre non è noto quali siano le molecole UVA-assorbenti.

Con l'assorbimento di UVB da parte dell'acido nucleico, si formano fotoprodotti del DNA (soprattutto dimeri pirimidina-ciclobutano), i quali, qualora il danno non venga riparato, possono essere mutageni o citotossici.

Uno dei cromofori con un ruolo nella risposta acuta fotobiologica è l'acido urocanico, il quale, localizzato nell'epidermide, ha il picco di assorbimento a 277 nm¹³. Assorbendo fotoni, l'acido *trans*-urocanico è fotoisomerizzato nella forma *cis*, a sua volta implicata nell'immunosoppressione RUV-indotta e nella fotocarcinogenesi.

La melanina, molecola opaca nell'epidermide, può assorbire negli intervalli UV e visibile. Quando foto-eccitata, essa può produrre radicali liberi che contribuiscono allo sviluppo di tumori e al foto-danneggiamento cronico. Il grado di foto-protezione da parte dell'epidermide dipende dallo spessore cutaneo e dal grado di pigmentazione costituzionale. Questi sono i motivi per cui la scottatura è più severa per esempio sul viso, laddove la cute è più sottile, e il fotoinvecchiamento è più evidente in soggetti di fototipo I e II.

Fotoprotezione fisica**Vestiario**

I tessuti rappresentano un ottimo fatto-

re di fotoprotezione^{5,6,14-24}. Contrariamente all'opinione popolare, tuttavia, alcuni tessuti assicurano solo una limitata protezione: quella di una maglietta di cotone di colore chiaro è equivalente ad un SPF di circa 10. Un terzo del vestiario estivo in commercio ha un fattore di protezione ultravioletta (UPF) specifico per tessuti (una misura di blocco totale UVA e UVB) di meno di 12-15¹⁹. Ci sono diversi metodi di misurazione dell'UPF, ma nessuno è obbligatorio per i manifatturieri, e la stessa normativa circa l'UPF dei tessuti varia da paese a paese. Di recente, tuttavia, viene raccomandato un UPF di 40 o più come sufficiente per estrema esposizione in qualunque zona geografica (tabella III); lo stesso valore è ritenuto adeguato anche in caso di fattori UPF-riducenti (come stiratura e umidità)²⁵.

Molti sono i fattori che influenzano la trasmissione UV attraverso i tessuti (tabella IV). In linea di massima, i comuni abiti giornalieri sono protettivi, mentre le magliette indossate sulle spiagge non offrono adeguata protezione. Le fibre di poliestere sono più protettive del cotone, mentre il cotone naturale è più efficace di quello candeggiato, in quanto il primo contiene pigmenti fotoassorbenti. Il più importante fattore nel determinare l'azione fotoprotettiva di un tessuto è il cosiddetto "cover factor", cioè il rapporto fra "spazio aperto" e "spazio chiuso". In presenza di fibre opache alla radiazione, la dimensione dei buchi nel tessuto determinerà il "cover factor"; quest'ultimo, pertanto, è relativo alla compattezza della trama del tessuto oltre che al suo peso. Grazie alla compattezza, il cotone denim ha UPF superiore a 1000, mentre il cotone normale ha UPF <10.

Il colore è un fattore importante per il grado di fotoprotezione di un tessuto. In generale, i colori scuri (nero, verde scuro, blu) sono più protettivi dei pastello, beige e bianchi. Si tenga conto del fatto, tuttavia, che i colori incorporati

Tabella III - Classificazione dei tessuti secondo il "fattore di protezione ultravioletta" (UPF)*.

Range UPF	Indice protezione	Trasmissione di radiazione UV effettiva (%)
15-24	Buona protezione	4,2-6,7
25-39	Protezione molto buona	2,6-4,1
40-50+	Protezione eccellente	< 2,6

* Introdotta nel 1966, è un metodo di misurazione *in vitro*. In breve, il metodo impiega una sorgente definita di RUV ed un fotodetector che rapporta la quantità di radiazione emessa dalla sorgente con quella trasmessa attraverso un campione di tessuto.

Tabella IV – Fattori che influenzano la fotoprotezione da parte dei tessuti.

<i>A. Fattori che incrementano la fotoprotezione</i>	
Denim, lana, tessuti sintetici (poliestere)	
Tessuti asciutti	
Tessuti scuri	
Tessuti spessi	
Tessuti a trama fitta	
Restringimento dopo lavaggio	
Tessuti non candeggiati	
Trattamento con assorbente UV a largo spettro (ad es., Tinosorb)	
<i>B. Fattori a basso livello di fotoprotezione</i>	
Fibre sottili	
Cotone, lino, acetato, rayon	
Tessuti bagnati	
Tessuti chiari	
Tessuti candeggiati	
Tessuti a trama lassa	
Tessuti elastici	

nei tessuti assorbono sia luce visibile che RUV, ma il grado di fotoprotezione effettiva è spesso molto variabile e imprevedibile. Lo stesso grado di protezione inoltre tende a diminuire nel tempo per lo scolorimento dei tessuti connesso con i frequenti lavaggi e l'esposizione al sole. Di frequente nella produzione dei tessuti vengono addizionati particolari sostanze UV-assorbenti, quali diossido di titanio in rayon e poliestere (per ridurre la lucentezza) e sbiancanti fluorescenti con forte assorbimento nella banda di UVA.

Cappelli

La fotoprotezione che offrono i cappelli dipende dalla tesa, dal materiale di confezionamento e dal tipo di tessitura. Un cappello a tesa larga (> 7,5 cm) ha un SPF di 7 per il naso, 3 per le guance, 5 per il collo e 2 per il mento. Un cappello a tesa di media larghezza (2,5-7,5 cm) offre un SPF 3 per il naso, 2 per guance e collo, mentre non protegge il mento. Un cappello a tesa stretta ha solo un SPF di 1,5 per il naso²⁴.

Occhiali

E' noto che i tessuti oculari possono subire danni acuti (cheratocongintivite, retinopatia) e cronici (pterygio, pinguecola, riduzione della visione, cataratta, cancro) da UVA e UVB. Per un'appropriata protezione oculare sono raccomandati occhiali che assorbono il 99-100% dell'intero spettro solare. Le lenti chiare assorbono gran parte della radiazione inferiore a 320 nm, mentre sono attraversate dagli UVA. Le

lenti scure bloccano UVA e visibile. Purtroppo, ancora oggi la fotoprotezione degli occhi non viene presa in seria considerazione dalla popolazione.

Vetro e parabrezza

Il normale vetro chiaro assorbe le lunghezze d'onda sotto i 320 nm, mentre quello poco colorato può bloccare gran parte degli UVA. Il vetro molto scuro offre protezione significativa per UVA e visibile. I parabrezza delle automobili offrono una migliore protezione rispetto ai vetri dei finestrini laterali per particolari motivi tecnici.

Fotoprotezione chimica

L'impiego accurato e regolare di filtri solari chimici topici è in grado di ridurre il numero delle cheratosi attiniche²⁶⁻²⁹ e l'insorgenza del carcinoma squamocellulare²⁸, ma non quella del carcinoma basocellulare³⁰. Uno studio della durata di 3 anni condotto in bambini protetti con filtri chimici a SPF 30 ha mostrato riduzione del 30-40% di nuovi nevi rispetto ai controlli che impiegavano il solo veicolo³¹. Da una recente revisione sistematica, tuttavia, non emerge che i filtri chimici prevengono l'insorgenza del melanoma³². Per questi motivi, da alcuni anni c'è una forte attenzione per i prodotti solari, sia da parte dei consumatori che da parte di formulatori e autorità legislative.

I filtri solari sono stati usati per la prima volta dalla Beiersdorf nel 1927 negli Stati Uniti d'America, con l'introduzione in commercio di un'emulsione a base di benzil salicilato e benzil cinnamato. Prima ancora li avevano utilizzati i militari europei e americani inviati in missione di guerra nelle colonie asiatiche, tanto che le prime misure di efficacia dei solari seguivano le regole dei Military Standard.

Gli ingredienti attivi nei filtri solari differiscono considerevolmente da paese a paese, così come le rispettive concentrazioni di impiego. Inoltre, trattandosi di prodotti dalla formulazione molto complessa che, secondo alcune legislazioni, servono a prevenire serie patologie, anche la relativa normativa cambia da paese a paese. Negli USA i solari sono equiparati a prodotti da banco registrati (farmaci), e pertanto è necessario il controllo pre-mar-

keting per l'approvazione da parte della FDA. I solari sono considerati quasi-drug (farmaci) anche in Australia e Nuova Zelanda, mentre in Europa non esiste autorizzazione preventiva, trattandosi di cosmetici normali, con la sola imposizione legale dei tipi e contenuti massimi di sostanze filtranti. L'organizzazione preposta alla definizione e proposizione dei protocolli di valutazione in Europa è COLIPA, associazione Europea dell'industria cosmetica. In Giappone e Sud Africa sono equiparati a cosmetici con controllo post-marketing. Al riguardo, è però da sottolineare il fatto che la presunta maggiore "sicurezza" di questi prodotti nei Paesi in cui vengono equiparati a farmaci viene smiunita da una minore innovazione degli stessi: negli USA infatti vengono ancora impiegate sostanze proibite in Europa^{33,34}.

I filtri solari agiscono mediante azione "schermante" (assorbente), tipica dei filtri chiamati impropriamente "chimici" o "filtri organici", o mediante azione "rifrangente" ("scattering" degli Anglosassoni), tipica dei "filtri inorganici", chiamati sempre impropriamente "fisici". In realtà entrambe le azioni sono espletate, seppure in misura diversa, dalle due categorie di prodotti.

Modalità d'azione

I filtri detti chimici sono quasi sempre composti aromatici ad elevata coniugazione elettronica, in cui l'eccitazione elettronica è possibile esattamente nel campo di energia cedibile dalla radiazione solare^{1,2,33}. Nella figura 1 è riportato l'esempio di un estere dell'acido *para*-aminobenzoico (PABA), N,N-dimetil-PABA, in cui due gruppi funzionali in grado di polarizzare (spostare a un livello energetico superiore) la nuvola elettronica dell'anello aromatico sono il -N(CH₃)₂ (elettron-ricco) e il gruppo carbossilico (-COOH) (elettron-attrattore) in posizione *para* nel nucleo benzenico.

L'assorbimento di fotoni in seguito ad esposizione solare induce una delocalizzazione di elettroni da un gruppo all'altro, agendo l'anello aromatico da conduttore della nuvola elettronica: è questo un processo di fotoisomerizzazione conformazionale, reversibile, con eccitazione della molecola ad un più alto livello di energia. Perché un filtro sia tale, occorre che la conformazione dello stato eccitato sia reversibile: la molecola eccitata ritorna al livello energetico normale (di base)

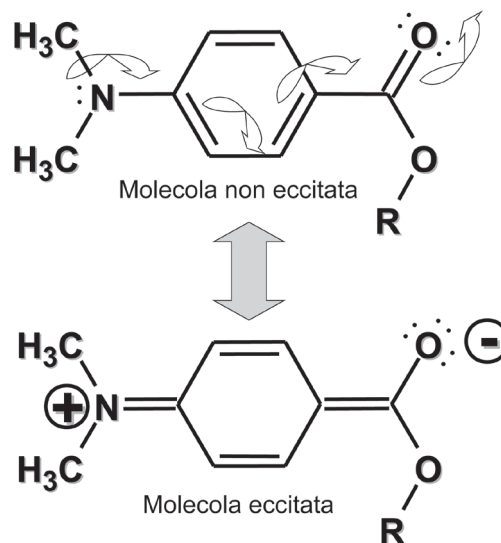


Figura 1 - N,N-dimetil-PABA estere: delocalizzazione durante assorbimento di radiazioni UV.

emettendo energia a più bassa frequenza di quella inizialmente assorbita, in una nuova radiazione, energeticamente meno attiva, a più lunga lunghezza d'onda (>800 nm), per esempio negli infrarossi, sotto forma di calore, o come energia vibrazionale. Con lo stesso meccanismo agiscono anche tutti gli altri filtri "organici". Il consumatore non avverte in alcun modo i suddetti fenomeni che avvengono a livello molecolare; in certi casi può essere avvertibile un blando riscaldamento, non distinguibile dai normali fenomeni termici indotti dall'esposizione solare.

Filtri inorganici

Questi filtri, non inerti e impropriamente detti "fisici" o "non chimici", riflettono e/o assorbono radiazioni UV e visibile in rapporto con le dimensioni delle particelle solide. Gli unici agenti inorganici impiegati sono biossido di titanio e ossido di zinco micronizzati, sostanze relativamente fotostabili (che tuttavia sono suscettibili di eccitazione elettronica in quanto metalli di transizione) e opache che non reagiscono facilmente con gli agenti organici, né inducono irritazione o sensibilizzazione da contatto³⁵. Studi *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato assenza di assorbimento per il titanio biossido e solo limitata penetrazione nel corneo per l'ossido di zinco, scarsamente solubile³⁶. Il semplice lavaggio è di solito sufficiente a rimuovere dalla cute il titanio biossido

micronizzato. Quest'ultimo ha un assorbimento maggiore nella zona degli UVB; al contrario, l'ossido di zinco mostra maggiore efficacia protettiva negli UVA, compresi gli UVA I.

Il problema più grosso dei filtri inorganici nel passato era la loro inaccettabilità cosmetica in quanto sostanze opache e occlusive, di aspetto gessoso. Il più alto indice di rifrazione del titanio biossido rispetto a quello dell'ossido di zinco (2,6 vs 1,9) spiega il suo aspetto più bianco e quindi la minore accettabilità cosmetica. Di recente, però, le varie manipolazioni di micronizzazione (a dimensioni comprese fra 0,01 e 0,05 μm) e la ricopertura (coating) ad esempio con siliconi, allumina o silice (ricopertura che, favorendo la dispersione delle particelle, ne impedisce l'aggregazione da attrazione elettrostatica che le rendeva meno efficaci) hanno reso queste sostanze trasparenti e qualitativamente più efficaci.

Gli agenti inorganici vengono impiegati insieme ai filtri organici per una protezione più alta; da soli sono generalmente raccomandati nei bambini per l'assenza di fenomeni di assorbimento, fototossicità e fotosensibilizzazione.

Filtri organici

Agiscono assorbendo RUV e, in base all'intervallo di lunghezza d'onda entro cui assorbono, si dividono in UVB, UVA e UVB/UVA (tabella V). I fattori che devono guidare nella scelta di una o di un'altra sostanza sono riportati nella tabella VI: al riguardo, molto importanti sono l'alto coefficiente di estinzione (cioè l'alta capacità di assorbimento) per unità di peso, l'alto numero di gruppi cromofori, lo spettro di assorbimento più ampio possibile, la fotostabilità (stabilità chimica della forma eccitata dopo irraggiamento UV), la sostantività (resistenza ai fattori ambientali quali aria, umidità e calore) e il peso molecolare (superiore a 500 D allo scopo di assicurare un ridotto passaggio transepidermico). Il fotoprotettore inoltre deve fissarsi sullo strato corneo, senza penetrare nel malpighiano; deve essere sufficientemente resistente all'acqua e alla sudorazione, non deve presentare effetti nocivi sistemici.

La sicurezza è garantita dalla Normativa europea, secondo la quale i filtri approvati vengono inclusi in una lista "positiva" (tabella V). La lista, Allegato della Direttiva Europea

76/768/CEE consolidata nel 2007, riporta 27 ingredienti (26 filtri organici e 1 schermo inorganico minerale: il biossido di titanio). L'ossido di zinco, pur utilizzato in alcune formule cosmetiche, non è listato in Europa come fotoprotettore, forse anche per il suo vasto uso in altri prodotti protettivi cutanei.

Per essere compreso nell'elenco detto "positivo" dei filtri ammessi dall'Unione europea, il fotoprotettore deve rispondere a precisi requisiti e test: purezza, potenziale fototossico alle lunghezze d'onda di assorbimento e studi dettagliati e completi di tossicità cutanea e sistemica.

Non esistono sostanze capaci di coprire tutto lo spettro solare con efficacia di protezione totale. Nella formulazione, pertanto, vengono combinati diversi composti al fine di bloccare in maniera ottimizzata quanto più possibili RUV.

Filtri UVB

I filtri organici assorbenti nel range degli UVB sono riportati nella tabella VII^{37,38}. Combinazioni multiple permettono di ridurre le concentrazioni totali impiegate.

Acido para-aminobenzoico (PABA) e suoi esteri: PABA è stato uno dei filtri più usati in passato, ma è stato sostituito da nuovi composti a causa di alcuni suoi inconvenienti: colorazione dei tessuti, reazioni irritanti e fotosensibilizzanti. Il suo estere, octil-dimetil PABA (padimate O), è un filtro efficiente, attualmente molto usato negli USA.

Cinnamati: sebbene meno potenti dei composti del gruppo del PABA, sono attualmente molto più usati. Etilsil metossicinnamato è quello più spesso impiegato in Europa.

Salicilati: pur essendo deboli filtri UVB (octil salicilato), vengono usati allo scopo di potenziare l'azione di altri e facilitarne la solubilità.

Derivati della canfora: non sono approvati negli USA. Il più usato in Europa è 4-metilbenzilidene canfora, un modesto assorbente.

Miscellanea: octocrilene è usato al fine di potenziare il SPF e di migliorare fotostabilità e idro-resistenza di altri filtri.

Filtri UVA

Benzofenoni: assorbono efficacemente nel range degli UVB, ma anche in quello degli UVA II. Ossibenzone è il più usato. Questi

Tabella V - Fotoprotettori approvati per UVA e UVB in Europa.

Numero CEE	Sostanza	INCI	Spettro (assorbimento massimo)
1	Acido <i>para</i> -aminobenzoico	PABA	UVB (283-296 nm)
2	Canfora benzalconio metil solfato	Camphor Benzalkonium Metho- sulfate	UVB (283-288 nm)
3	Ometetil salicilato (omosalato)	Homosalate	UVB (306-308 nm)
4	Ossibenzone	Benzophenone-3	UVB, UVA (288, 425 nm)
6	Acido fenilbenzimidazoloso- lfonico e suoi sali	Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid, Sodium / Potassium / Tea- Phenylbenzimidazole Sulfonate	UVB (306-310 nm)
7	Acido tereftalidene dicanfora sulfonico	Terephthalidene Dicanphor Sulfonic Acid	UVA (345nm)
8	Butil metossidibenzoilmetano	Buthyl Methoxydibenzoylmethane	UVA (356-357 nm)
9	Acido benzilidene canfora solfonico	Benzylidene Camphor Sulfonic Acid	UVB (293-296 nm)
10	Octocrilene	Octocrylene	UVB, UVA (295-303 nm)
11	Poliacrilamidometil benzili- dene canfora	Polyacrylamidomethyl Benzylide- ne Camphor	UVB (308 nm)
12	Etilsil metossicinnamato	Ethylhexyl Methoxycinnamate	UVB (308-310 nm)
13	Acido 4-aminobenzoico etos- silato	PEG-25 PABA	UVB (308-309 nm)
14	4-Metossicinnamato di amile	Isoamyl p-Methoxycinnamate	UVB (309-310 nm)
15	Octiltriazone	Ethylhexyl Triazone	UVB, UVA (314 nm)
16	Drometrisolo trisilossano	Drometrizole Trisiloxane	UVB, UVA (303, 344 nm)
17	Dietilexil butamido triazone	Diethylhexyl Butamido Triazone	UVB, UVA (312 nm)
18	4-Metilbenzilidene canfora	4-Methylbenzylidene Camphor	UVB (295-300 nm)
19	3-Benzilidene canfora	3-Benzylidene Camphor	UVB (290 nm)
20	Ottilsalicilato	Ethylhexyl Salicylate	UVB (307 nm)
21	Ottildimetil PABA	Ethylhexyl Dimethyl PABA	UVB (309-311 nm)
22	Benzofenone-5	Benzophenone-5	UVB, UVA (286, 324 nm)
23	Metilene <i>bis</i> -benzotriazolo tetrametilbutil fenolo	Methylene <i>bis</i> -Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol	UVB, UVA (306, 358 nm)
24	<i>Bis</i> -benzilimidazol disolfonico	Disodium Phenyl Dibenzimidazo- le Tetrasulfonate	UVA (335 nm)
25	<i>Bis</i> -etilexil ossifenolo metossi- fenolo triazina	<i>Bis</i> -Ethylhexyloxyphenol Metho- xyphenyl Triazine	UVA (350 nm)
26	Dimeticodietilbenzalmalonato	Polysilicone-15	UVB (310 nm)
27	Biossido di titanio	Titanium Dioxide	UVB, UVA, Vis
28	Dietilaminoiodrossibenzoil exilbenzoato	Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl benzoate	UVA (355 nm)

Tabella VI - Fattori di scelta dei filtri solari.

Coefficiente di estinzione	Peso molecolare
Numero gruppi cromofori	Non interazione con altre sostanze
Spettro di assorbimento	Assenza di assorbimento
Fotostabilità e solubilità	Sicurezza
Sostantività	Effetti sensoriali

Tabella VII - Categorie dei filtri organici in base alla struttura chimica.

Filtri UVA	Filtri UVB
Benzofenoni	Derivati PABA
Dibenzoilmetani	Cinnamati
Antranilati	Salicilati
Miscellanea	Derivati canfora
	Miscellanea

composti, tuttavia, sono relativamente difficili da solubilizzare e sono potenzialmente sensibilizzanti.

Dibenzoilmetani: butil-metossidibenzoilmetano è un forte assorbente nel range degli UVA I.

Antranilati: sono meno attivi e poco usati rispetto ai benzofenoni. Non sono presenti nell'allegato dei filtri ammessi e quindi non hanno nessuna limitazione.

Miscellanea: hanno buon assorbimento negli UVA l'acido tereftalidene di canfora solfonico, Tinosorb S® e Tinosorb M®; questi ultimi proteggono efficacemente anche dagli UVB.

Controversie in tema di filtri solari

I problemi oggi più discussi in tema di filtri solari sono inerenti a sicurezza ed efficacia (tabelle VIII, IX)^{5,6,38,39}.

Tabella VIII - Problemi inerenti la tollerabilità dei filtri solari.

Irritazione da contatto	Sintesi vitamina D
Allergia da contatto	Mutagenicità
Fototossicità da contatto	Effetto estrogenico
Fotoallergia da contatto	Melanoma
Orticaria da contatto	
Reazioni anafilattiche	

Tollerabilità

In letteratura sono riportati vari casi di allergia e fotoallergia, irritazione e fototossicità

da contatto con filtri "chimici"⁴⁰⁻⁵¹; tuttavia, tenuto conto del larghissimo impiego che si fa degli stessi, la frequenza di tali reazioni può essere considerata molto bassa. Filtri a più alto rischio di dermatite da contatto, quali ad esempio etossietil-*p*-metossicinnamato e isopropildibenzoilmetano (Eusolex 8020®), sono stati ritirati dal mercato, così come si è ridotta notevolmente l'incidenza di fotoallergia da alcuni derivati del PABA. Possono indurre reazioni avverse anche alcuni cinnamati e derivati di canfora e dibenzoilmetano, mentre i salicilati sembrano essere più tollerati. Uno studio su una popolazione con storia di reazioni ai filtri solari ha dimostrato che le reazioni più comuni sono quelle di tipo non immunitario irritativo; quelle allergiche, invece, sono più spesso indotte da alcuni ingredienti, quali preservanti e fragranze⁴⁹. La lista degli ingredienti nei solari (e in tutti i cosmetici) è obbligatoria in Europa dal 1997, e ciò può rendere ovviamente più accurata la diagnosi. Si tenga conto, tuttavia, che soggetti con fotodermatosi come eruzione polimorfa da luce e dermatite attinica cronica rappresentano un gruppo a rischio di insorgenza di fotoallergia⁴⁹.

Con la scelta e l'uso corretto dei solari la

Tabella IX - Fattori inerenti l'efficacia dei filtri solari.

Quantità di applicazione per unità di superficie
Strato limite (spessore non più distribuibile ulteriormente)
Corretta applicazione
Entità della protezione
Sostantività
Fotostabilità
Spettro di fotoprotezione
Fattori di protezione solare
Impedito passaggio trans-epidermico
Mancanza di occlusione
Resistenza all'acqua

sicurezza immediata può essere superata; qualche problema rimane ancora da risolvere circa il potenziale di tollerabilità a lungo termine con l'impiego continuo di questi prodotti. E' stato suggerito che l'uso regolare dei filtri chimici possa predisporre a deficienza di vitamina D, con conseguente effetto sullo sviluppo di osteomalacia e prevenzione del cancro (colon, mammella, prostata)⁵²⁻⁵⁴ e di recente anche sull'insorgenza di melanoma⁵. La forma attiva di vitamina D, 25-idrossivitamina D, prevenirebbe il cancro sulla base di studi *in vitro* dell'azione soppressiva della proliferazione

melanocitaria. Questi risultati debbono essere interpretati con molta cautela, dal momento che l'esposizione solare continua incrementa il rischio di sviluppo di melanoma e di carcinoma squamocellulare. Studi clinici hanno ad ogni modo dimostrato che l'uso continuo di solari (SPF 15) ha scarso o nessun effetto sui livelli di vitamina D^{56,57}. Al fine di evitare la deficienza di vitamina D sono necessari solo bassi livelli di esposizione solare: l'esposizione di mani, avambracci e viso 2-3 volte a settimana per 7-10 minuti in primavera, estate e autunno sono sufficienti a prevenire deficienze di vitamina D, la cui sintesi è UVB-dipendente e peraltro autolimitante⁵⁸.

Qualche incertezza rimane circa la mutagenicità (in particolare dei PABA-derivati) e l'effetto endocrino estrogenico di alcuni filtri ultravioletti. Ai dati a favore si oppongono risultati che negano i suddetti effetti^{5,6}. Sono pertanto necessari al riguardo ulteriori studi.

Alcuni studi epidemiologici delle ultime decadi mostrerebbero un incremento del melanoma parallelo all'aumentato impiego di filtri solari. Ci sono vari fattori criticabili in questi studi retrospettivi. In realtà, la popolazione che fa maggiore uso di filtri è quella a maggiore rischio di melanoma, e cioè soggetti a pelle e occhi chiari, fototipo I e II e con anamnesi positiva di gravi scottature solari. La spiegazione dell'incremento del melanoma negli ultimi 20 anni rimane non chiara fino a che non sarà stato dimostrato il reale spettro d'azione del melanoma. E' probabile che i filtri UVB, prevalentemente usati, possano indurre ad una maggiore esposizione solare e quindi ad un aumento dell'esposizione agli UVA. Il ruolo degli UVA nel melanoma è tuttavia ancora controverso, e del resto la formulazione degli odierni filtri mira a bloccare in maniera bilanciata UVB e UVA³⁸. Infatti, si cerca di equilibrare il rapporto UVB/UVA tra i due gruppi di radiazioni filtrate, in modo che non sia squilibrato rispetto a quello proveniente dalla luce solare e a cui l'organismo umano è abituato da millenni. L'incremento di melanoma sembrerebbe invece legato ad alcuni particolari stili di vita, quali attività all'aria aperta, regolari vacanze in aree assolate, uso di lampade abbronzanti, tutti trend culturali che incoraggiano l'eccessiva esposizione ai RUV. Ad ogni modo, mentre la ricerca in questa specifica area continua, è ancora una volta im-

portante evitare l'esposizione nelle ore centrali della giornata e indossare abiti protettivi, indipendentemente dall'impiego o meno di filtri solari. L'impiego di filtri solari per poi esporsi per lungo tempo volontariamente al sole è da considerare un'operazione perversa.

Efficacia

Vari fattori interferiscono con l'efficacia dei solari (tabella IX). Fino ai primi anni '90 l'indice SPF dei più comuni prodotti in commercio aveva valore medio compreso fra 4 e 10, e gli stessi prodotti erano formulati prevalentemente con filtri limitati agli UVB; solo dal 1997 il valore medio del SPF è stato elevato fino a 15.

Per una quanto più possibile corretta efficacia, negli ultimi anni l'industria dei prodotti solari in Europa, USA, Giappone e Australia ha emanato specifiche normative per la standardizzazione e l'impiego degli stessi prodotti. Il 26 settembre 2006 sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea sono state pubblicate le raccomandazioni della Commissione del precedente 22 settembre (L. 265/39/43) sull'efficacia dei prodotti della protezione solare e sulle relative indicazioni. Le stesse raccomandazioni, pur non essendo uno strumento obbligatorio (sono infatti delle "linee-guida"), debbono essere mandatoriamente rispettate dall'industria e dai consumatori. In tal senso si sta muovendo anche la legislazione, che mira per il prossimo futuro ad una precisa etichettatura dei solari topici, che tenga conto in particolare non solo dell'intensità della protezione (categoria di SPF), ma anche del corretto rapporto tra protezione UVB e UVA.

Il prodotto deve riportare in etichetta a chiare lettere e in modo semplice le necessarie caratteristiche. La quantità teorica di applicazione topica del prodotto, calcolata in base ai test di valutazione che impiegano 2 mg/cm², dovrebbe essere di 35 g (30 g per il corpo e 5 g per il viso) in modo da coprire adeguatamente una superficie di 1,73 m², corrispondente alla superficie corporea di un adulto (i 35 g corrispondono a 6 cucchiaini da tè per un adulto)⁵⁹. Da studi al riguardo condotti emerge invece che i consumatori distribuiscono comunemente una quantità di 0,5-1,3 mg/cm².

Il prodotto deve essere correttamente spalmato su aree spesso trascurate o difficili da raggiungere, quali dorso mani, dorso piedi e

spalle (sedi di facile ustione solare), o fortemente arcuate: palpebre, labbra, padiglioni auricolari, facce laterali del collo (sedi a più facile insorgenza di cancro).

L'etichetta del prodotto non deve riportare messaggi ingannevoli, come "sunblock", "totalblock" o "protezione totale". Può essere riportata invece la dicitura "protezione ultra", stabilita in 50+, (in pratica corrispondente a un fattore trovato sperimentalmente di almeno 60) che rappresenta il valore più alto di SPF calcolato secondo le metodiche ufficiali approvate alle latitudini europee.

Un altro fattore importante di efficacia è la sostantività del prodotto, e cioè la capacità di conservare le funzioni protettive in presenza di condizioni avverse, quali nuoto, sudorazione, vento intenso, contatto con sabbia e asciugamani (strofinamento). Secondo le definizioni FDA e COLIPA, la dicitura "water resistant" comporta una proprietà protettiva conservata oltre il 50% dopo 40 minuti di immersione in acqua a circa 30°C, mentre quella "very water resistant" si riferisce ad una protezione come sopra, ma dopo immersione di 80 minuti. Questi criteri di etichettatura, quando chiaramente illustrati, possono servire ad educare il consumatore circa i limiti della protezione. In base a quanto detto, il consumatore deve essere quindi incoraggiato a riapplicare il prodotto ogni 2-3 ore e ogni volta dopo un bagno prolungato.

Un primo strato di solare deve essere applicato 20-30 minuti prima della esposizione. Il secondo all'arrivo nel luogo espositivo. Il suo uso quotidiano è ovviamente più protettivo circa i danni da RUV rispetto ad un impiego intermittente⁶⁰.

Il contributo degli UVA nei processi di fotoinvecchiamento e fotocarcinogenesi è ormai dimostrato, e pertanto è necessario stabilire e quantificare anche il fattore di protezione UVA. Ancora una volta, al riguardo il linguaggio del "marketing" può rivelarsi fuorviante: la dicitura "ad ampio spettro" può essere utile per i solari che filtrano gli UVA II, ma è ingannevole nel blocco degli UVA I a più lunga lunghezza d'onda. Per questo è dunque necessario standardizzare i metodi di misura della protezione dagli UVA.

Un filtro ideale deve essere fotochimicamente stabile, e disperdersi o dissolversi facilmente e permanentemente nel veicolo.

Quanto meno fotostabile è un filtro, tanto più rapidamente è decomposto durante l'esposizione. Molti filtri sono più o meno parzialmente fotolabili; nella formulazione pertanto si usano spesso associazioni di vari filtri (tra cui biossido di titanio, octocrilene, salicilati, metilbenzilidene canfora) allo scopo di incrementare la fotostabilità del prodotto finito.

Fattore di protezione solare

Il metodo di misura universalmente accettato per l'efficacia dei solari è il SPF, definito come il rapporto fra la dose di RUV (290-400 nm) richiesta a produrre in vivo 1 MED su cute fotoprotetta (dopo applicazione di 2 mg/cm² di prodotto) e la dose di RUV richiesta per indurre 1 MED su cute non protetta.

I prodotti solari debbono garantire un grado minimo di protezione dai raggi UVA e UVB: per la protezione dagli UVB il fattore deve essere maggiore di 6, per quella dagli UVA il fattore deve essere pari ad almeno 1/3 del fattore di protezione solare indicato sull'etichetta e la lunghezza d'onda critica (quella entro cui è compreso oltre il 90% del totale dell'assorbimento di radiazioni dell'intervallo UV 290-400 nm) raccomandata deve essere di 370 nm.

L'efficacia dei prodotti deve essere indicata sull'etichetta mediante categorie, quali "bassa", "media", "alta" e "molto alta". Ogni categoria deve equivalere ad un grado normalizzato di protezione da UVB e UVA (tabella X). Un filtro con SPF 15 può filtrare fino al 94% dei raggi UVB, mentre uno con SPF 30 assicura una protezione superiore al 97%⁶¹.

Dal momento che un prodotto con indice di assorbimento "medio" garantisce una protezione alta del 94%, ci si chiede se è necessa-

Tabella X - Etichettatura dei prodotti solari espressa in fattore di protezione solare (SPF).

Categoria	SPF indicato	SPF misurato
"Bassa"	6	6-9,9
	10	10-14,9
"Media"	15	15-19,9
	20	20-24,9
	25	25-29,9
"Alta"	30	30-49,9
	50	50-59,9
"Molto alta"	50+	≥60

rio usare filtri con SPF più alto. La risposta è affermativa, per diverse ragioni. Dal momento che i filtri non vengono comunemente applicati in quantità paragonabile a quella usata per i test, ne deriva che il SPF effettivo è minore rispetto al fattore di protezione indicato in etichetta. I fattori ambientali riducono la sostantività del prodotto, per il quale è prevista anche una certa fotodegradazione. L'impiego di filtri a protezione "alta" o "molto alta" è auspicabile infine in soggetti a fototipo chiaro, in presenza di fotodermatiti ed in particolare per la prevenzione dei danni da dosi cumulative suberitema da RUV.

Formulazione dei filtri solari

Nei prodotti solari la componente attiva non è un solo filtro, bensì un "sistema filtrante": si devono impiegare infatti almeno due filtri per una protezione a larga banda e almeno tre per elevati livelli di protezione, tenuto anche conto del fatto che per ogni sostanza c'è un livello massimo approvato di concentrazione e un parametro di solubilità da rispettare. Importante anche il veicolo adottato, che deve mirare ad una distribuzione omogenea sulla pelle, parametro critico per la potenzialità protettiva. I solari sono quasi sempre emulsioni a diversa viscosità, che comprendono creme, lozioni e latti. Le emulsioni olio-in-acqua sono vantaggiose per le proprietà sensoriali, ma svantaggiose perché poco resistenti all'acqua e per la possibile disomogenea distribuzione sulla pelle. Le emulsioni acqua-in-olio sono molto più resistenti all'acqua ed hanno alta efficacia filtrante. Esistono anche altri preparati adatti per bambini (spray e salviette) o per la protezione di aree limitate particolari, quali labbra, naso, guance (stick solari). In forma solida, sono costituiti da miscele di oli e cere ad alto punto di fusione, resistono perfettamente all'acqua e hanno indici di protezione molto alti.

Nel caso dei filtri inorganici, insolubili in olio e in acqua, è necessaria una buona dispersione al fine di evitare l'agglomerazione delle polveri. Un problema importante, infatti, è quello di evitare l'effetto bianco tipico di queste formulazioni, tenuto conto dell'alta concentrazione di impiego delle polveri (10-15% o più) e la loro tendenza ad

aggregarsi. Per il biossido di titanio sono necessari trattamenti di superficie, in genere a base di siliconi o allumina, per ottenere buona dispersibilità e mantenere la granulometria, caratteristiche indispensabili per la trasparenza del preparato sulla pelle³⁴.

Da quanto finora detto, emerge chiaramente che il solare è un prodotto piuttosto complesso per formulazione e per gli aspetti normativi. Poiché importanti presidi per la protezione della pelle, in alcuni Paesi, quali USA, Australia e Nuova Zelanda, i solari sono equiparati ai farmaci da banco, tanto da essere necessaria l'approvazione prima dell'introduzione in commercio. In Europa, Giappone e in altri Paesi i solari sono invece considerati cosmetici, con necessità quindi di controllo post-marketing. Negli USA (FDA) e in Australia (AS/NZS: Australasian Standard/New Zealand Standard) è l'autorità governativa che controlla, in Europa è l'associazione delle aziende produttive (COLIPA) che ha sviluppato apposite "linee-guida", anche se, per il criterio di sicurezza imposto dalle leggi ai cosmetici, sono stati avviati controlli a tappeto (*a posteriori*) di efficacia protettiva e anche dall'Istituto Superiore di Sanità. Indipendentemente dagli effettivi vantaggi dell'uno o dell'altro sistema, oltre all'idonea sicurezza, per un solare è importante la continua innovazione degli ingredienti, in modo da riuscire ad ottenere prodotti il più possibile ideali (tabella XI).

Tabella XI - *Requisiti fondamentali per un filtro delle radiazioni ultraviolette (RUV).*

Purezza degli ingredienti
Caratterizzazione delle impurezze
Protezione completa da RUV
Massima fotostabilità
Massima sostantività
Trasparenza completa dei filtri inorganici
Studi di tossicità necessari per l'approvazione:
• Tossicità acuta, subacuta e cronica
• Irritazione e sensibilizzazione cutanea
• Fototossicità e fotoallergia cutanea
• Irritazione oculare
• Assorbimento percutaneo
• Cancerogenicità e fotocancerogenicità
• Mutagenicità e fotomutagenicità
• Genotossicità e fotogenotossicità

Prodotti solari in età pediatrica

Almeno per il primo anno di vita è bene

evitare l'esposizione diretta al sole mediante abiti ed altre misure preventive, per il forte rischio di scottature, disidratazione e danni da calore. In seguito, i filtri solari si debbono usare, con tutte le precauzioni prima dette. L'importanza dell'impiego di questi prodotti già in età infantile è dimostrata da varie considerazioni. Si stima che il 50-80% del danno da esposizione solare lungo tutta la vita si ha proprio durante la fanciullezza; è noto inoltre che l'uso regolare di filtri nei primi 18 anni di vita riduce l'insorgenza di nevi melanocitici e l'incidenza nel tempo di cancro cutaneo non-melanoma^{5,62}.

In età pediatrica, ovviamente, si devono usare i filtri con fattore di protezione molto alto, senza che lo stesso venga scalato. Come emerge da vari studi, è necessaria una campagna di prevenzione primaria circa la fotoprotezione infantile, estesa in ambito familiare e scolastico⁶³⁻⁶⁸.

Altri agenti fotoprotettivi

Autoabbronzanti e make-up

Gli agenti che incrementano la pigmentazione cutanea hanno dimostrato possedere una modesta fotoprotezione. L'ingrediente attivo più importante degli autoabbronzanti è diidrossiacetone (DHA), approvato dalla FDA sin dal 1977 e impiegato per una larga serie di creme e lozioni da banco. DHA interagisce con le cellule cornee mediante un meccanismo di pigmentazione "esogena", senza coinvolgimento dei melanociti. DHA, o 1,3-diidrossidimetilchetone ($\text{HOCH}_2\text{COCH}_2\text{HO}$), è un cheto-bi-alcool che agisce mediante ossidazione, allo stesso modo di altri chetoni aromatici idrossilici, quali i naftochinoni juglone di *Juglans regia* (noce) e lawsone di *Lawsonia inermis* (henné): il gruppo chetonico ($\text{C}=\text{O}$) "attivato" dalla vicinanza del gruppo idrossilico ha elettiva affinità per il gruppo NH_2 degli amminoacidi della cheratina. La reazione che ne consegue dà luogo a gruppi cromofori $\text{C}=\text{N}$ con forte attività pigmentante, che assorbono le lunghezze d'onda più lunghe, UVA e visibile, e specialmente il violetto, mentre riflettono il giallo e il rosso. Il risultato è la colorazione fra rosso arancio e giallo-brunastro indotta dalle molecole formatesi. Per questo motivo più che autoabbronzanti questi prodotti debbono

essere considerati dei "pigmentanti"⁶⁹.

Contrariamente a quanto ritenuto in passato, DHA (e il suo omologo superiore eritrosio) fornisce una certa protezione (solo per gli UVA) con un SPF di 2-3 e una durata di 5-6 giorni^{70,71}. Esso può quindi funzionare come "base" per altre misure protettive. In commercio, i prodotti a base di DHA non contengono usualmente filtri chimici, mentre lo stesso chetone può essere presente in combinazione nei solari. Il colore indotto dal DHA è chimicamente legato al corneo e pertanto non è facilmente lavabile⁷²; esso tuttavia non interferisce con le normali funzioni cutanee⁷³⁻⁷⁶, anche se è favorita una accelerata desquamazione.

I fondotinta senza filtri chimici proteggono con un SPF di 3-4 per il loro contenuto in pigmenti (ossidi di ferro e di titanio). Questi, tuttavia, perdono la funzione filmogena sulla superficie cutanea dopo 4 ore dall'applicazione, a causa della loro migrazione nei dermatoglifi ed accumulo negli osti follicolari. In tal modo, oltre alla funzione estetica, si riduce anche quella fotoprotettiva. Quest'ultimo decremento è ancora più rapido in presenza di rimozione accidentale del cosmetico, sudorazione, secrezione sebacea e lacrimazione. E' raccomandabile quindi che per l'azione fotoprotettiva il cosmetico venga riapplicato ogni 2 ore durante l'attività all'aperto. In commercio sono anche disponibili prodotti di make-up contenenti filtri con SPF alto. I pigmenti dei fondotinta protettivi dovrebbero essere trattati adeguatamente, per evitare fenomeni di ossidazione dello squalene cutaneo, che porterebbero alla formazione di perossidi, allergeni potenziali.

Antiossidanti

Per l'autoprotezione dai danni da luce solare in condizioni naturali la cute usa gli antiossidanti. Questi agiscono neutralizzando i radicali liberi dell'ossigeno prodotti per combinazione di RUV e ossigeno. I più importanti antiossidanti al riguardo impiegati dalla cute sono acido L-ascorbico (vitamina C) e α -tocoferolo (vitamina E). Altri antiossidanti utili in tal senso sono gli enzimi GSH perossidasi, catalasi e dismutasi superossido, e sostanze non enzimatiche, quali GSH e β -carotene^{77,78}. E' dimostrato che gli antiossidanti, somministrati per via orale e per via topica, hanno un ruolo fotoprotettivo, sia pure in misura minore rispetto ai filtri. Il vantaggio

della somministrazione orale è la capacità di proteggere l'intera superficie cutanea, senza interferenza da parte di sudorazione, lavaggi e strofinamento. L'impiego topico degli antiossidanti è limitato dallo scarso assorbimento trans-epidermico e dalla loro instabilità; l'efficacia dipende inoltre dalla concentrazione.

I carotenoidi, composti colorati vegetali, hanno proprietà antiossidative; in soggetti sani, tuttavia, la loro somministrazione per via orale non si dimostra necessaria. Il β -carotene ha mostrato inibire nel topo la carcinogenesi UV-indotta⁷⁷. Uno studio australiano condotto per 4-5 anni su 1383 pazienti ha rilevato azione protettiva del β -carotene per l'epitelioma squamocellulare e non per il basocellulare⁷⁸.

La combinazione di alti dosaggi orali di diversi antiossidanti (3 g/dì di acido L-ascorbico più 2 g/dì di α -tocoferolo) per 50 giorni ha portato ad un incremento della MED; nessun incremento dello stesso parametro è stato notato invece nei soggetti trattati con un solo antiossidante⁷⁸.

Gli antiossidanti topici sono inefficaci come filtri solari per il loro basso SPF; tuttavia, essi possono essere associati ai comuni filtri allo scopo di potenziarne l'efficacia.

Altre sostanze fotoprotettive

Molte altre sostanze hanno dimostrato, con meccanismo vario, capacità fotoprotettive per via topica, fra cui calcitriolo, acido caffeinico

e caffeina, acido ferulico (già usato in molti filtri del commercio), zinco (protegge il DNA dallo stress ossidativo), flavonoidi e polifenoli in vegetali⁷⁹. Al riguardo, il tè verde (popolare bevanda in particolare nei paesi asiatici), a base di polifenoli, inibisce eritema, carcinogenesi e immunosoppressione UV-indotti, sia per applicazione topica che dopo somministrazione orale⁸⁰. Si noti però che il tè verde ha un assorbimento massimo a 273 nm, e pertanto non funziona come filtro per gli UVB.

Raccomandazioni cliniche

In conclusione, in base a quanto detto, per una corretta strategia di prevenzione del cancro cutaneo e di altri danni UV-indotti sono obbligatorie determinate misure comportamentali (tabella XII)^{3-6,38,81,82}. Innanzitutto si rendono necessarie apposite campagne educazionali di salute pubblica che mettano in risalto da una parte le conseguenze dell'eccessiva esposizione al sole e dall'altra le idonee misure preventive. Dette campagne possono essere realizzate attraverso vari canali di educazione scolastica sin dai primi anni di vita, mass media, posti di lavoro, ospedali e ambulatori mutualistici. Le Società di Dermatologia e Venereologia italiane devono essere molto attive in tal senso. Sarebbe di valido aiuto, ad esempio, la pubblicazione di un libretto di

Tabella XII - *Misure comportamentali per una corretta fotoprotezione.*

1. Minimizzare o evitare, quando possibile, l'esposizione solare fra le ore 11.00 e le 16.00 durante i mesi estivi
2. Indossare indumenti a maggiore azione fotoprotettiva che coprano la gran parte della superficie cutanea
3. Indossare cappelli a larga tesa
4. Usare occhiali con lenti a massima fotoprotezione
5. Andare alla ricerca di ombra
6. Prendere in considerazione altri fattori ambientali: superfici riflettenti (acqua, sabbia, neve), altitudine, latitudine (tropici)
7. Evitare lampade abbronzanti
8. Considerare la scarsa protezione dei prodotti autoabbronzanti
9. Usare in maniera appropriata i filtri chimici solari:
 - a. non usare i filtri allo scopo di prolungare la fotoesposizione
 - b. applicazione 20-30 minuti prima dell'esposizione
 - c. riapplicare all'arrivo nel luogo espositivo
 - d. applicare in adeguata quantità (30-35 ml/superficie corporea)
 - e. applicare uniformemente su tutta la superficie cutanea esposta
 - f. riapplicare ogni 2 ore e dopo nuoto o abbondante sudorazione
 - g. usare filtri a protezione molto alta
 - h. applicare in maniera continua giornalmente
10. I bambini al di sotto di 1 anno non devono essere esposti al sole; in seguito debbono obbligatoriamente e contemporaneamente usare ogni presidio preventivo fisico e chimico a disposizione
11. I soggetti con fotodermatosi genetiche o acquisite devono evitare l'esposizione solare e usare obbligatoriamente filtri solari a più ampio spettro e con più alto SPF
12. Usare in maniera appropriata 2-3 mesi prima della fotoesposizione antiossidanti per somministrazione orale
13. Educazione della popolazione sin dai primi anni di vita (scuola, mass media, posti di lavoro, ospedali) sui danni da esposizione solare, con informazione corretta di tutte le misure preventive

facile lettura (“Sole e pelle”), contenente le “linee-guida figurate” per una sana e corretta esposizione al sole, da distribuire nelle farmacie e in occasione dello “Skin Cancer Day”. Un concetto da stressare in un libretto del genere è il seguente. Nell’evitare l’esposizione al sole la gente riceve scarsi vantaggi a breve termine e vantaggi ben più sostanziosi a lungo termine. Solo una minoranza di individui, tuttavia, è motivata da ciò che potrà avvenire in un futuro più o meno lontano. In particolare, in una nazione “assolata” come l’Italia, dove i bagni di sole sono anche intesi come “benefica elioterapia”, la situazione può essere più difficile, dal momento che nella popolazione è profondamente radicata l’idea degli immediati risvolti positivi dell’esposizione solare. Le norme della fotoprotezione sono state negli ultimi anni riviste e aggiornate in gran parte dei paesi, ed in particolare in Australia e negli USA, nazioni ad alta quantità di radiazione solare. Anche i paesi che si affacciano sul Mediterraneo ricevono alte dosi di luce solare per alcune migliaia di ore all’anno; in queste zone, tuttavia, l’informazione al riguardo è ancora scarsa.

Particolari precauzioni preventive sono richieste per i soggetti esposti al sole per periodi lunghi di tempo (attività ad elevate altitudini, quali alpini e sciatori; contadini, marinai ed altri lavoratori all’aperto) e per i bambini. Questi ultimi non debbono essere esposti prima di 1 anno di vita, e anche in seguito debbono essere tenuti all’ombra nonostante l’impiego obbligatorio di abiti appropriati, cappelli, occhiali da sole e filtri solari a protezione più alta.

Particolari precauzioni sono necessarie anche in soggetti con fototipo I e II, con molti nevi ed efelidi, con discheratosi e cheiliti attiniche. Le fotodermatosi, genetiche o acquisite, rappresentano un gruppo di malattie indotte dall’esposizione diretta o mediata alla luce UV e visibile. L’identificazione del tipo di radiazione e la lunghezza d’onda elicitante il problema in ciascuna dermatite saranno di valido aiuto nella misure terapeutiche. L’eruzione polimorfa da luce, la più comune fotodermatite idiopatica, è indotta dagli UVA a più lunga lunghezza d’onda e pertanto necessita di filtri ad ampio spettro con buona protezione UVA. L’orticaria solare è indotta da RUV e luce visibile: la conoscenza dello spettro d’azione in causa indirizzerà la scelta più appropriata di

filtro solare. Lo xeroderma pigmentoso, una fotodermatite autosomica recessiva molto rara, è legato a severa deficienza dei meccanismi di riparazione del DNA; gli individui affetti si ustionano anche dopo minima esposizione solare ed hanno un rischio 1.000 volte più alto di cancro cutaneo. Questi pazienti necessitano di protezione assoluta dalla luce solare, ottenuta con tutti i mezzi a disposizione. I pazienti con porfirie cutanee, dovute a deficiente attività di particolari enzimi di biosintesi dell’eme, sono sensibili alla luce visibile: gli unici filtri efficaci sono necessariamente quelli opachi.

Fra i mezzi di prevenzione, i filtri solari sono stati, sono e rimarranno uno dei presidi più validi, nonostante le controversie circa la loro efficacia nella prevenzione del melanoma. Non vi sono dubbi sull’evidenza che i filtri chimici non offrono protezione completa dalle RUV; al riguardo, la ricerca deve quindi continuare in modo da migliorare, ottimizzare ed aumentare gli effetti protettivi. Nell’attesa che ciò si avveri e tenuto conto degli indubbi pregi dei prodotti oggi in commercio, si ritiene si possa con tutta tranquillità affermare: usiamo al meglio ciò di cui disponiamo qui e ora.

Bibliografia

1. Wolf R, Tüzün B, Tüzün Y. Sunscreens. *Dermatol Ther* 2001; 14: 208.
2. Wolf R, Wolf D, Morganti P, et al. Sunscreens. *Clin Dermatol* 2001; 19: 452.
3. Damian DL, Halliday GM, Barnetson RS. Broad-spectrum sunscreens provide greater protection against ultraviolet-radiation-induced suppression of contact hypersensitivity to a recall antigen in humans. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 146.
4. Schaefer H, Moyal D, Fourtanier A. Recent advances in sun protection. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 266.
5. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 937.
6. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet* 2007; 370: 528.
7. Damian DL, Barnetson RS, Halliday GM. Low dose UVA and UVB have different time courses for suppression of contact hypersensitivity to a recall antigen in humans. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 939.
8. Njhiem DX, Kazimi N, Clydesdale G, et al. Ultraviolet A radiation suppresses an established immune response: implications for sunscreens design. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1193.
9. DeBuys HV, Levy SB, Murray JC, et al. Modern approaches to photoprotection. *Dermatol Clin* 2000; 18: 577.
10. Kripke ML. Impact of ozone depletion on skin cancers. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 853.
11. Kripke ML, Pitcher H, Longstretch JD. Potential carcinogenic impacts of stratospheric ozone depletion. *J Environ Sci Health* 1989; 7: 53.
12. De Gruijl FR, Longstretch J, Norval M, et al. Health effects from stratospheric ozone depletion and interactions with climate change. *Photochem Photobiol Sci* 2003; 2: 16.

13. Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 1981; 77: 13.
14. Autier P, Doré J-F, Cattaruzza MS, et al. Sunscreens use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. *J Nat Cancer Inst* 1988; 90: 1873.
15. Wright AL, Hart GC, Peirce SC. Clothing protection factor as a replica England football shirt. *Lancet* 1998; 351: 1706.
16. Textiles-solar UV protective properties – part 1: method of test for apparel fabrics. Brussels: European Standardization Committee; 1999.
17. Hoffmann K, Laperre J, Avermaete A, et al. Defined UV protection by apparel textiles. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1089.
18. Textiles-solar UV protective properties – part 2: Classification and marketing of apparel. Brussels: European Standardization Committee; 2000.
19. Gambichler T, Rotterdam S, Altmeyer P, et al. Protection against ultraviolet radiation by commercial summer clothing: need for standardized testing and labelling. *BMC Dermatol* 2001; 1: 6.
20. Hoffmann K, Kaspar K, Gambichler T, et al. In vitro and in vivo determination of the UV protection factor for the lightweight cotton and viscose summer fabrics: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1009.
21. Laperre J, Gambichler T, Driscoll C, et al. Determination of the ultraviolet protection factor of textile materials: measurement precision. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 223.
22. Laperre J, Foubert F. European standards for protective apparel against UV radiation. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 35.
23. Morison WL. Photoprotection by clothing. *Dermatol Ther* 2003; 16: 16.
24. Gambichler T, Laperre J, Hoffmann K. The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. *JEADV* 2006; 20: 125.
25. Laperre J, Gambichler T. Sun protection offered by fabrics: on the relation between effective doses based on different action spectra. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 11.
26. Carolyn B, Lyde R, Bergstresser PR. Ultraviolet protection from sun avoidance. *Dermatol Ther* 1977; 4: 72.
27. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreens use. *N Engl J Med* 1993; 329: 1147.
28. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995; 131: 170.
29. Darlington S, Williams G, Neale R, et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and betacarotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 130: 451.
30. Green A, Neale R, Battistuta D, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 723.
31. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, et al. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2955.
32. Dennis LK, Beane Freeman LE, van Beck MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Int Med* 2003; 139: 966.
33. Maier T, Korting HC. Sunscreens – which and what for? *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 253.
34. Tortini P, Mastria V, Pantini G. I prodotti solari: cosmetici “speciali”. *Cosm Technol* 2008; 11: 15.
35. Nash JF. Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreen products. *Dermatol Clin* 2006; 24: 35.
36. Serpone N, Dondi D, Albini A. Inorganic and organic UV filters: their role and efficacy in sunscreens and sun care products. *Inorganica Chimica Acta* 2007; 360: 794.
37. Nicolaidou E, Stefanaki C, Katsambas AD. Photoprotection: where do we stand? *J Cosm Dermatol* 2006; 5: 322.
38. Moloney FJ, Collins S, Murphy M. Sunscreens. Safety, efficacy and appropriate use. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 185.
39. Tuchinda C, Lin HW, Osterwalder U, et al. Novel emerging sunscreen technologies. *Dermatol Clin* 2006; 24: 105.
40. Schauder S, Ippen H. Photoallergic and allergic contact dermatitis from dibenzoylmethanes. *Photodermatology* 1986; 3: 140.
41. De Groot AC, Weyland JW. Contact allergy to butylmethoxydibenzoylmethane. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 278.
42. Knobler E, Almeida L, Ruzkowski AM, et al. Photoallergy to benzophenone. *Arch Dermatol* 1989; 125: 801.
43. Motley RJ, Reynolds AJ. Photocontact dermatitis due to isopropyl and butyl methoxy dibenzoylmethanes (Eusolex 8020 and Parsol 1789). *Contact Dermatitis* 1989; 21: 109.
44. Buckley DA, O’Sullivan D, Murphy GM. Contact and photocontact allergy to dibenzoylmethanes and contact allergy to methylbenzylidene camphor. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 47.
45. Funk JO, Dromgoole SH, Maibach HI. Sunscreen intolerance: contact sensitization and irritancy of sunscreen agents. *Dermatol Clin* 1995; 13: 475.
46. Parry EJ, Bisland D, Morley WN. Photocontact allergy to 4-tert-butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethane (Parsol 1789). *Contact Dermatitis* 1995; 32: 251.
47. Naylor MF, Farmer KC. The case for sunscreens: a review of their use in preventing actinic damage and neoplasia. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1146.
48. Nixon RL, Frowen KE, Lewis AE. Skin reaction to sunscreens. *Australas J Dermatol* 1997; 38: 583.
49. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens: review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 221.
50. Schmidt T, Ring J, Abeck D. Photoallergic contact dermatitis due to combined UVB (4-methylbenzylidene camphor/octyl methoxycinnamate) and UVA (benzophenone-3-butyl methoxybenzoylmethane) absorber sensitization. *Dermatology* 1998; 196: 354.
51. Darvay A, White IR, Rycroft RJ, et al. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001; 145: 597.
52. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2: 1176.
53. Marks R, Foley PA, Jolley D, et al. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population: results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131: 415.
54. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867.
55. Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol* 2002; 147: 197.
56. Farrerons J, Barnadas M, Rodriguez J, et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin C concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol* 1998; 139: 422.
57. Farrerons J, Barnadas M, Lopez-Navidad A, et al. Sunscreen and risk of osteoporosis in the elderly: a two-year follow-up. *Dermatology* 2001; 202: 27.
58. Holick MF. Sunlight dilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001; 357: 4.
59. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probable inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992; 9: 242.
60. Philips TJ, Bhawan J, Yaar M, et al. Effect of daily versus intermittent sunscreen application on solar simulated UV radiation-induced skin response in humans. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 610.
61. Levy SB. Sunscreens for photoprotection. *Dermatol Ther* 1997; 4: 59.
62. Puech-Plottova I, Michel JL, Misery L, et al. Photodermatoses et photoprotection de l'enfant. *Arch Pediatr* 2000;

- 7: 668.
63. Truhan A. Sun protection in childhood. *Clin Pediatr* 1991; 30: 676.
 64. Kakourou T, Bakoula C, Kavadias G, et al. Mother's knowledge and practices related to sun protection in Greece. *Pediatr Dermatol* 1995; 16: 525.
 65. Robinson JK, Rigel DS, Amanette RA. Summertime sun protection used by adults for their children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 746.
 66. Berret J, Liardet S, Scaletta C, et al. Use of sunscreens in families living in Switzerland. *Dermatology* 2002; 204: 203.
 67. Stinco G, Favot F, Quinkeinstein E, et al. Children and sun exposure in the North east of Italy. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 520.
 68. Balato N, Gaudiello F, Balato A, et al. Sun habits in the children of Southern Italy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 883.
 69. Bonamonte D, Foti C, Angelini G. Hyperpigmentation and contact dermatitis due to Juglans regia. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 101.
 70. Faurschou A, Janjur NR, Wulf HC. Sun protection effect of dihydroxyacetone. *Arch Dermatol* 2004; 140: 886.
 71. Faurschou A, Wulf HC. Durability of the sun protection factor provided by dihydroxyacetone. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 239.
 72. Levy SB. Tanning preparations. *Dermatol Clin* 2000; 18: 591.
 73. Fusaro RM, Johnson JA. Photoprotection of patients sensitive to short and-or long ultraviolet light with dihydroxyacetone – naphthoquinone. *Dermatologica* 1974; 148: 224.
 74. Ting WW, Vest CD, Sontheimer R. Practical and experimental consideration of sun protection in dermatology. *Int J Dermatol* 2003; 42: 505.
 75. Fu JM, Dusza SW, Halpern AC. Sunless tanning. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 706.
 76. Rice CA, Pollard JM. Sunscreen use: making sense of sunscreens and tanning products. *Health Hints* 2005; 9: 348.
 77. Sayre RM, Black HS. Beta-carotene does not acts as an optical filter in skin. *J Photochem Photobiol* 1992; 12: 83.
 78. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated reaction. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 1006.
 79. Katiyar SK, Elmets CQ. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. *Int J Oncol* 2001; 18: 1307.
 80. Elmets CA, Singh O, Tubesing K, et al. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 425.
 81. Diffey BL. When should sunscreen be reapplied? *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 882.
 82. Wright MW, Wright ST, Wagner R. Mechanisms of sunscreen failure. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 781.

Dati clinico-epidemiologici sulla dermatite da contatto professionale indagata nel Centro polidiagnostico INAIL di Firenze nel triennio 2005-2008

Maria Cristina Acciai¹, Emilia Vanni¹, Achille Sertoli² e Laura Parrini¹

Riassunto. Nel triennio giugno 2005 - giugno 2008, nel Centro polidiagnostico (CPD) regionale INAIL (Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro) di Firenze, sono stati osservati 186 casi di dermatite da contatto (DC) professionale. Vengono segnalati i seguenti aspetti: a) la netta prevalenza della patogenesi allergica (oltre l'80% dei casi) rispetto a quella irritativa; b) la maggiore percentuale dei maschi rispetto alle femmine sia nelle dermatiti allergiche da contatto (DAC) che in quelle da contatto irritante (DCI); c) la DC professionale, sia allergica che irritativa, è più comune nella fascia di età tra i 40 e i 45 anni in entrambi i sessi; d) la frequenza dell'atopia, nella storia familiare e personale, dei pazienti con DAC è minore rispetto a quelli con DCI ed in entrambi prevale l'atopia mucosale; e) il comparto edile è al primo posto tra i settori lavorativi responsabili sia dei casi di DAC che di DCI; f) cobalto è causa del maggior numero di sensibilizzazioni tra gli apteni con rilevanza clinica professionale; g) le serie addizionali professionali sono risultate indispensabili per formulare la diagnosi in oltre il 25% delle DAC; h) in circa la metà dei casi di DC professionale vi sono stati postumi permanenti, dei quali la maggior parte è stata indennizzata in capitale e solo una minima percentuale in rendita.

Parole chiave: dermatite da contatto professionale, apteni, attività lavorative, danno biologico.

Summary. *Clinical-epidemiologic data on occupational contact dermatitis observed at INAIL Multidiagnostic centre in Florence from June 2005 to June 2008.* From June 2005 to June 2008 at the regional INAIL (Italian Workers' Compensation Authority) Multidiagnostic centre in Florence, 186 cases of occupational contact dermatitis (OCD) were observed. The following aspects have been pointed out: a) allergic contact dermatitis (ACD) is clearly prevailing (over 80% of the observed cases) compared with the irritative types; b) the percentage of male patients is higher than that of female patients for both: ACD and ICD; c) the 40-to-45 age range is the widest for both sexes and pathogenesis; d) frequency of familiar and personal atopy is lower in ACD than in ICD and mucous atopy prevails in both pathogenesis; e) construction workers account for the largest number of both ACD and ICD; f) sensitivity to cobalt is the most frequent among haptens with clinical relevance; g) patch tests with occupational additional allergens have proved to be essential for diagnosis in over 25% of ACD; h) permanent damages occurred in about half the cases of OCD; most of them received compensation in a lump sum while only a few received a life annuity.

Key words: occupational contact dermatitis, haptens, work activities, biological damage.

Introduzione

I Centri polidiagnostici INAIL (Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro) sono stati attivati, sebbene non ancora su tutto il territorio nazionale, a partire dalla fine degli anni '90. Rappresentano strutture di secondo livello, di natura multispecialistica, a disposizione dell'utenza regionale

per approfondimenti di tipo diagnostico e medico-legale, nell'ambito di varie fattispecie nosologiche (pneumologiche, dermato-allergologiche, cardiologiche, neurofisiopatologiche, etc)¹. Il Centro polidiagnostico (CPD) è parte integrante della Sovrintendenza medica regionale che indirizza e controlla l'attività delle sedi medico-legali INAIL provinciali. Allo stato attuale i CPD in cui è attivo un ambulatorio

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

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

Dr. ssa Maria Cristina Acciai, INAIL, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Via degli Orti Oricellari 11, 50123 Firenze (e-mail: m.acciai@inail.it).

Accettato per la pubblicazione il 3 aprile 2009.

di dermatologia allergologica sono tre: uno in Toscana, a Firenze, uno in Piemonte, a Torino ed uno in Campania, a Napoli.

I casi di dermatopatia di sospetta origine occupazionale vengono inviati da tutte le sedi INAIL provinciali alla consulenza dermato-allergologica regionale del CPD, dove vengono predisposti gli accertamenti necessari per la diagnosi clinica e per quella eziologica; l'ultima fase è rappresentata dalla ricostruzione del nesso causale. Completato l'iter diagnostico medico-legale, i casi sono rinviati dal CPD alle sedi INAIL provinciali competenti per la valutazione degli eventuali postumi permanenti e per i relativi adempimenti medico-legali (Referto medico ai sensi dell'art. 365 del C.P. o Segnalazione ex art. 139 T.U.)².

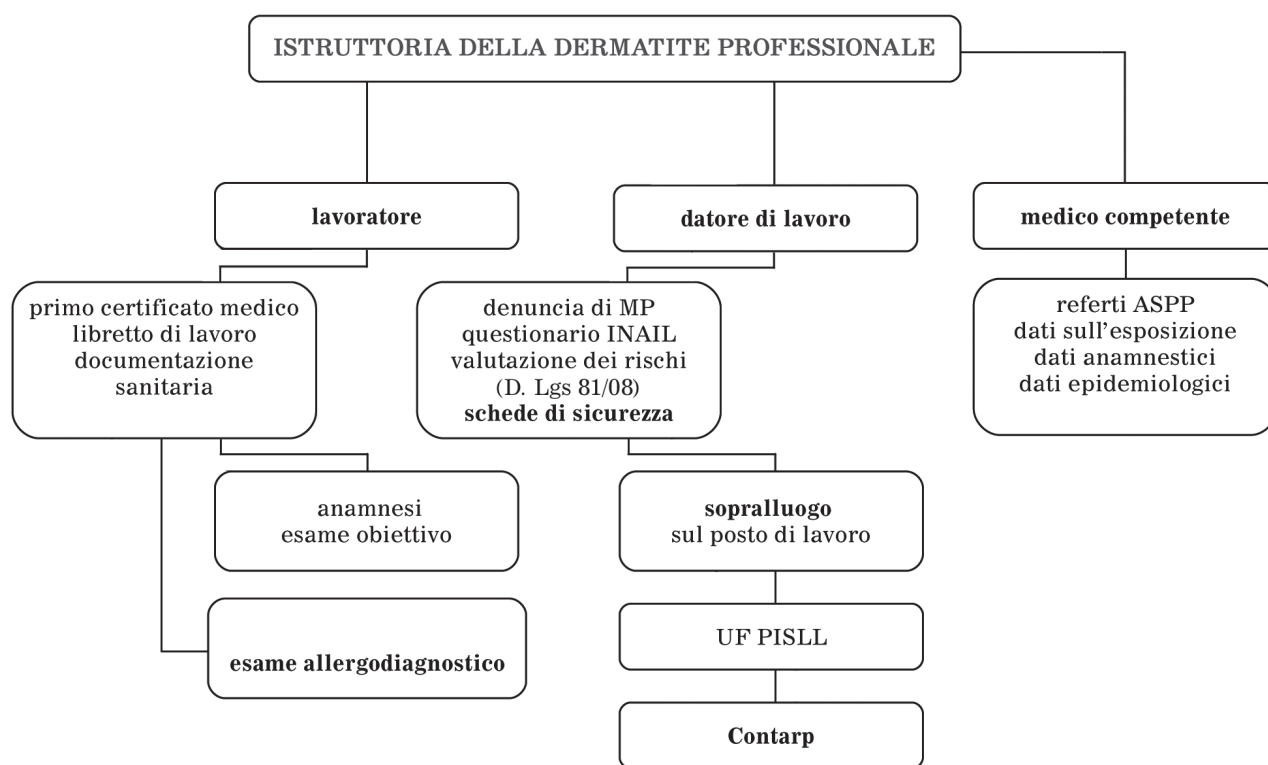
Riferiamo i risultati dell'attività dermato-allergologica svolta nel CPD di Firenze nel triennio giugno 2005 - giugno 2008, con particolare riferimento ai casi di dermatite da contatto (DC) professionale di cui vengono analizzati aspetti clinici (età, sesso, presenza o meno di atopia, diagnosi), professioni responsabili, risultati dell'esame allergodiagnostico (patch test) e tipo di indennizzo erogato.

Materiali e metodi

Nel triennio giugno 2005 - giugno 2008 nel CPD di Firenze sono stati esaminati 299 casi di dermatopatia professionale.

Escluse le revisioni di malattia professionale (15 casi), le ricadute (6 casi) e gli infortuni lavorativi (19 casi) per un totale di 40 casi, i restanti 259 costituivano nuove denunce di malattia professionale cutanea. In 186 di queste (71,8%), l'istruttoria medico-legale è stata conclusa con la diagnosi di dermatite da contatto (DC) professionale. Sono stati infatti esclusi dall'indagine i casi di DC non professionale (14), dermatite atopica (7), psoriasi (10), orticaria da contatto (5), radiodermite (6), multiple chemical sensitivities (2) nonché i tumori professionali (4) ed altre diagnosi non professionali (17). Non sono stati compresi neanche i soggetti affetti da DC professionale, cui non erano stati praticati i patch test presso il CPD, essendo già stati effettuati in tempi recentissimi e presso strutture altamente qualificate (8).

L'istruttoria delle dermatopatie professionali, svolta secondo un *iter* prestabilito ed



Legenda: MP= Malattia Professionale; UF PISLL= Unità Funzionale di Prevenzione Igiene e Salute sui Luoghi di Lavoro; CONTARP = Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione; ASPP= Accertamenti Sanitari Preventivi e Periodici

Figura 1 - Rappresentazione schematica dell'iter istruttorio nella dermatite professionale.

omogeneo nelle diverse sedi INAIL, in parte sovrapponibile a quello di altre malattie professionali, ha contemplato l'intervento di tre figure fondamentali: lavoratore, datore di lavoro e medico competente (figura 1). Dal lavoratore era prevista l'acquisizione del Primo certificato medico di malattia professionale, del Libretto di lavoro e della documentazione sanitaria inerente la malattia denunciata (copia dei referti di esami allergodiagnostici e di consulenze specialistiche dermatologiche e/o allergologiche).

Dal datore di lavoro erano acquisiti invece la Denuncia di malattia professionale, il Questionario INAIL per agenti chimici (riassume le mansioni svolte dal lavoratore ed elenca i materiali e prodotti utilizzati nello specifico ciclo lavorativo con indicazione dei tempi e delle modalità di esposizione), il Documento di valutazione del rischio chimico (redatto ai sensi del D. Lgs 81/2008)³ e le Schede di sicurezza di tutti i prodotti e materiali impiegati nello specifico ciclo lavorativo del denunciante. In alcuni casi per valutare più correttamente l'esposizione al rischio è stato necessario effettuare un sopralluogo nel posto di lavoro, congiuntamente a tecnici dell'Unità funzionale di PISLL (Prevenzione Igiene e Salute nei Luoghi di Lavoro) o a personale tecnico INAIL della Contarp (Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione). Quando disponibili sono stati acquisiti anche i referti degli accertamenti sanitari preventivi e periodici (ASPP) effettuati dal medico competente.

Nel corso della prima visita presso il CPD, dopo la raccolta dei dati anamnestici e di quelli obiettivi, al lavoratore erano fornite indicazioni e consigli utili inerenti l'esecuzione del patch test. Gli esami allergodiagnostici erano di solito eseguiti, previa acquisizione del consenso informato scritto, in più sedute opportunamente distanziate nel tempo. Nel corso dell'esame il paziente sospendeva l'attività lavorativa fruendo di un periodo di inabilità temporanea assoluta attestata da certificazione INAIL.

Per i patch test sono stati utilizzati gli apparati testanti Haye's test chambers® (HAL Allergen Lab. BV, Netherlands, distribuito in Italia da FIRMA SpA, Firenze), Finn Chamber® (Epitest, Finland, distribuito in Italia da FIRMA SpA, Firenze) e Al-test® (Dermotest, FIRMA SpA, Diagent, Firenze). Il materiale ap-

tenico impiegato è stato fornito da FIRMA SpA (Firenze) e da Chemotechnique diagnostics (Sweden; distributore per l'Italia Euromedical Srl, Calolziocorte, Lecco).

Nei 186 casi di DC è stata saggiata la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) 2005, quasi sempre (90% dei casi) integrata con 10 apteni (quaternium 15, carba mix, imidazolidinilurea, propolis, disperso rosso 1, chinolina mix, dimetilaminopropilamina, oro sodiotiosolfato, timerosal, etilendiamina dicloridrato). Dopo congruo intervallo di tempo sono stati eseguiti patch test con le serie addizionali professionali, allestite in base ai dati clinico-anamnestici e a quanto desunto dalla consultazione della documentazione di rischio acquisita. Complessivamente sono state saggiate 335 serie addizionali, con un media di 20 apteni ciascuna. Ove ritenuto necessario sono stati impiegati anche materiali e prodotti d'uso forniti dal paziente⁴, che sono stati saggiati come tali (campioni di tessuto, pellami, etc) od opportunamente veicolati* (oli di ensimaggio, oli da taglio, etc).

Per quanto riguarda i tempi dei controlli, la valutazione quali-quantitativa delle reazioni e la loro rilevanza clinica sono stati seguiti i criteri del Memorandum su Diagnostica delle dermatiti da contatto della Commissione SI-DEV/GIRDCA (Società Italiana di Dermatologia e Venereologia e Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto ed Ambientali) 1999⁵.

Risultati

Dei 186 casi di DC professionale, 151 (81,2%) sono risultati a patogenesi allergica (dermatite allergica da contatto, DAC), mentre 35 (18,8%) a patogenesi irritativa (dermatite da contatto irritante, DCI). I 151 casi di DAC professionale sono stati osservati in 97 uomini (età media, 44,7 anni; range 17-60) e in 54 donne (età media, 41,8 anni; range 17-59). I 35 casi di DCI professionale erano invece rinvenuti in 22 uomini (età media, 43,5 anni; range 26-58) e in 13 donne (età media, 39,7 anni; range 23-60).

Nel 28,5% dei casi (53 dei 186 soggetti) vi era una storia positiva per atopìa: familiare in 27

* Si ringrazia la ditta FIRMA SpA, Firenze per la preparazione del materiale

casi (14,6%) e personale in 26 (13,9%). Dall'analisi della distribuzione dell'atopia in rapporto alla patogenesi della DC, è risultato che nelle DAC l'atopia familiare era presente in 16 casi (10,6%) e quella personale in 13 (8,6%), mentre nelle DCI la percentuale di anamnesi familiari positive cresceva al 31,4% (11 casi) e quella di anamnesi personali positive al 37,1% (13 casi). Per quanto riguarda le due estrinsecazioni

più frequenti di atopia, ossia quella mucosale (asma e rino-congiuntivite allergica) e quella cutanea (dermatite atopica), queste risultavano distribuite in maniera piuttosto omogenea nelle DAC e nelle DCI con prevalenza della forma mucosale (rispettivamente 29 e 24 casi) su quella cutanea (rispettivamente 4 e 3 casi).

La distribuzione dei 186 casi di DC professionale e di quelli di DAC e DCI in relazione

Tabella I - Distribuzione dei 186 casi di dermatite da contatto (DC) professionale osservati nel triennio giugno 2005 - giugno 2008 nel Centro polidiagnostico regionale INAIL di Firenze in relazione a patogenesi e attività lavorative considerate responsabili.

Categorie professionali	DC (186 casi)		DAC (151casi)		DCI (35 casi)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Edili	50	26,9	40	26,5	10	28,6
Metalmecanici	24	12,9	19	12,6	5	14,3
Parrucchieri	20	10,7	20	13,2	-	-
Personale sanitario	18	9,7	12	7,9	6	17,1
Pellettieri e calzaturieri	10	5,4	8	5,3	2	5,7
Addetti alle pulizie	10	5,4	8	5,3	2	5,7
Tessili	10	5,4	7	4,6	3	8,6
Orafi	9	4,8	6	3,9	3	8,6
Conciatori	5	2,7	3	1,9	2	5,7
Alimentaristi	4	2,1	3	1,9	1	2,8
Agricoltori	4	2,1	4	2,6	-	-
Cantieristica navale	3	1,6	3	1,9	-	-
Estetisti, manicuristi	3	1,6	3	1,9	-	-
Verniciatori	3	1,6	3	1,9	-	-
Marmisti	2	1,1	2	1,3	-	-
Chimici	2	1,1	2	1,3	-	-
Falegnami	2	1,1	1	0,7	1	2,8
Tipografi	1	0,5	1	0,7	-	-
Gommisti	1	0,5	1	0,7	-	-
Ceramisti	1	0,5	1	0,7	-	-
Altri	4	2,1	4	2,6	-	-

Tabella II - Reazioni positive, con rilevanza clinica professionale, in numero assoluto ed in percentuale, in 151 soggetti affetti DAC professionale e sottoposti a patch test con gli apteni della Serie standard SIDAPA 2005 nel triennio giugno 2005 - giugno 2008 presso il Centro polidiagnostico regionale INAIL di Firenze.

Apteni	No.	%
Cobalto cloruro	57	37,7
Nichel solfato	47	31,5
Bicromato di potassio	46	30,5
p-Fenilendiamina (PFD)	36	23,8
Tiuram mix	24	15,9
Balsamo del Perù	14	9,3
Resina epossidica	14	9,3
Profumi mix	13	8,6
Formaldeide	10	6,6
Disperso blu 124	9	5,9
Kathon CG®	6	3,9
Mercaptobenzotiazolo mix	6	3,9
Mercaptobenzotiazolo	5	3,3
Resina para-ter-butilfenolformaldeidica	4	2,6
Fenilisopropil-PFD	3	1,9
Colofonia	3	1,9
Disperso giallo 3	1	0,7

alle attività lavorative è riportata nella tabella I. Le prime 4 categorie professionali coinvolte sono risultate quelle di edile, metalmeccanico, parrucchiere e sanitario. La ripartizione dei casi di DAC nelle singole categorie professionali conferma lo stesso risultato, sebbene con una lieve prevalenza dei parrucchieri sui metalmeccanici. La DCI, anch'essa nettamente prevalente nei lavoratori edili e a seguire nel personale sanitario e nei metalmeccanici, non è risultata rappresentata nella categoria dei parrucchieri, mentre al quarto posto si trovano orafi e lavoratori del settore tessile.

Nella tabella II sono riportati gli apteni positivi della serie standard SIDAPA 2005 con rilevanza clinica professionale, in numero assoluto ed in percentuale, nei 151 soggetti con DAC professionale. Al primo posto è risultato cobalto, seguito da nichel e cromo.

Nei 186 soggetti con DC professionale sono

state saggiate una o più serie addizionali. Delle 289 utilizzate nelle DAC, 111 (38,4%) sono risultate positive ad almeno un aptene; di queste, 32 (28,8% delle positive e 11,1% delle testate), sono state indispensabili per la diagnosi, a fronte di un esame allergodiagnostico negativo con la serie standard SIDAPA integrata con dieci apteni. Gli apteni positivi delle 32 serie addizionali indispensabili per la diagnosi, suddivisi per gruppi tecnomercologici, sono riportati nella tabella III. Tra questi i gruppi più rappresentati sono risultati quelli dei coloranti ed intermedi, delle resine epossidiche ed acriliche e dei biocidi. Le 46 serie addizionali saggiate nelle DCI sono risultate tutte negative

Relativamente al tipo di indennizzo erogato, in 100 dei 186 casi di DC professionale esaminati (53,8%), il grado di menomazione permanente è risultato tra 0 e 5% e quindi al di sotto del minimo indennizzabile (franchigia). Il danno biologico è stato invece indennizzato nei rimanenti 86 pazienti (46,2%), dei quali 77 (41,4%), avevano postumi compresi tra 6 e 15% e pertanto hanno ricevuto un indennizzo in

capitale; in 9 casi (4,8%), i postumi sono risultati superiori al 15% e di conseguenza è stata erogata una rendita mensile vitalizia.

Commento e conclusioni

Per quanto riguarda la casistica si segnalano due aspetti in accordo con i dati disponibili della letteratura⁶⁻¹²: la netta prevalenza delle DAC professionali sulle DCI ed il fatto che sia nelle forme allergiche che, sebbene in minor misura, in quelle irritative il sesso maschile è quello più colpito. La fascia di età più rappresentata è risultata quella compresa tra i 40 ed i 45 anni, in entrambi i sessi ed in entrambi le patogenesi. In merito alla frequenza dell'atopia nella DC professionale, dalla nostra inchiesta sono emersi due dati interessanti: la minore frequenza dell'atopia nella storia familiare e personale dei pazienti con DAC rispetto a quelli con DCI e la prevalenza dell'atopia mucosale su quella cutanea nelle due forme¹³⁻¹⁵.

Operatori del settore edile, parrucchieri,

Tabella III - Reazioni positive agli apteni delle 32 serie addizionali risultate indispensabili per la diagnosi di DAC professionale suddivise per gruppi tecnomercologici.

Coloranti ed intermedi	<i>p</i> -aminobenzene (6)*, <i>p</i> -aminoazotoluene (2), <i>p</i> -aminofenolo (2), disperso blu 106 (2), aminodifenilamina (1), diaminodifenilmetano (1), dietil- <i>p</i> -fenilendiamina (1), nitro- <i>o</i> -fenilendiamina (1), reattivo blu 238 (1), toluilendiamina (1),
Gomma	Cicloesilbenzotiazilsulfonamide (2), morfolinmercaptobenzotiazolo (2), dietiltiourea (1), dodecilmercaptano (1), PPD mix (1), trimetidiidrochinolina (1)
Resine epossidiche	Dietilentriammina (2), bis-metacrilossipropossi fenilpropano, bis-GMA (2), resina epossidica cicloalifatica, RECA (2), trietilendiamina (2), trietilentetramina (2), dietilendiamina (1), epiclorigidrina (1), etere allilglicidilico (1), etere cresilglicidilico (1), etere fenilglicidilico (1), isoforone diamina (1), bis-metacrilossifenilpropano, bis-MA (1)
Resine acriliche	Etilenglicole dimetacrilato (4), idrossietil metacrilato (4), idrossipropil metacrilato (3), trietilenglicole diacrilato (3), dimetilaminoetil metacrilato (1), esandiol diacrilato (1), etilesilacrilato (1), idrossietil acrilato (1), idrossipropil acrilato (1), idrossipropil metacrilato (1), metile metacrilato (1), trietilenglicole dimetacrilato (1)
Amine alifatiche	Cocamidopropilbetaina (1), trietanolamina (1)
Biocidi	Benzalconio cloruro (2), acido benzoico (1), Bioban P 1487® (1), Euxyl K 400® (1), octilisotiazolinone (1)
Metalli	Palladio cloruro (3), cromo tricloruro (2), mercurio bicloruro (2), cromo solfato (1), rame solfato (1), zinco cloruro (1)
Antiossidanti	Potassio persolfato (4), butilcatecolo <i>p-ter</i> (3), perossido di benzoile (3), ammonio persolfato (2), pirocatecolo (1), sodio bisolfito (1)
Riducenti	Ammonio tioglicolato (1)
Plasticizzanti	Anidride maleica (1)
Altri	Olio di pino (2), allildisolfuro (1), trementina (1), trementina perossidi (1)

* Numero di reazioni positive

metalmecanici e personale sanitario sono le prime 4 categorie lavorative responsabili dei casi di DAC professionale osservati, ma anche quelle che, con l'esclusione dell'attività di par-rucchiere, sono più rappresentate nelle DCI. Nella nostra inchiesta non compaiono, tra le categorie professionali responsabili di DC, le casalinghe. Al momento, infatti, l'unica forma di tutela prevista per questa categoria è quella degli infortuni domestici (legge n. 493/99), rimanendo ancora escluse dalle prestazioni le malattie professionali¹⁶. L'assicurazione contro gli infortuni in ambito domestico è prevista per chi, uomo o donna, in età compresa tra i 18 ed i 65 anni, svolge in ambito domestico ed in via esclusiva un'attività finalizzata alla cura del nucleo familiare: tale attività deve essere a titolo gratuito e senza vincolo di subordinazione. L'INAIL, tuttavia, indennizza l'infortunio domestico soltanto qualora vi sia un'inabilità permanente, pari o superiore al 33%.

E' interessante notare che quasi il 30% delle DC professionali osservate riguardano i lavoratori del settore edile, che dunque, almeno in Toscana e nel triennio considerato, sono risultati la prima categoria affetta da DAC e DCI professionale. Gli operatori dell'edilizia (muratori, intonachini, pavimentisti, carpentieri) sono esposti a numerosi agenti chimici responsabili di allergia e/o irritazione da contatto¹⁷: la prima può essere causata, oltre che dai sali di cromo esavalente, anche da altri apteni, quali sali di cobalto, tiuramici, nichel e resina epossidica, che peraltro nella nostra casistica sono tra le sostanze che hanno presentato la più alta percentuale di reazioni positive. In particolare il cobalto, negli ultimi tempi più diffusamente impiegato in rapporto alle limitazioni dell'utilizzo del nichel¹⁸, è risultato al primo posto tra gli apteni della serie standard con rilevanza clinica professionale, peraltro più agevole da stabilire in ambito lavorativo piuttosto che in quello extralavorativo, dove non è così frequente¹⁹.

Al cobalto seguono nichel e cromo. Al quarto posto, nella nostra casistica, troviamo *p*-fenilendiamina: l'aumento delle reazioni positive potrebbe essere legato al sempre più diffuso impiego di questa o di altre sostanze "para" crocianti in molteplici attività o come intermedio nella sintesi di nuove sostanze o materiali. Con il maggior uso del disperso blu 124 nell'industria tessile toscana può essere

spiegato il numero delle reazioni positive a questo colorante; il maggior impiego degli oli da taglio emulsionabili e dei liquidi lubrificanti potrebbe essere responsabile dell'aumentata sensibilizzazione ai profumi (che, come "cosmetici industriali", vengono addizionati al momento dell'uso probabilmente in quantità superiori al necessario²⁰) ed al biocida formalina nonché ai suoi liberatori. Nell'edilizia è aumentato l'utilizzo della resina epossidica come collante per parquet e come additivo del cemento, di cui accelera la velocità ed incrementa la forza della presa²¹.

I risultati di questa indagine confermano l'utilità delle serie addizionali, che si dimostrano determinanti nella diagnosi di professionalità in oltre il 25% dei casi. Inoltre, anche quando negative, devono essere considerate altrettanto utili perché possono confermare la diagnosi di DCI. Indubbiamente sarà necessario che le serie addizionali siano composte di pochi e significativi apteni e quindi ne sia facilitato l'uso, con diminuzione dei costi.

Infine un commento riguarda l'indennizzo per danno biologico²² nei nostri 186 pazienti con DC professionale. Le forme non indennizzate corrispondono ai casi in cui sussiste, come postumo, il solo stato di sensibilizzazione e la valutazione, fino al 5%, è graduata in relazione alla frequenza e alla gravità delle riacutizzazioni. In ogni caso qualora la dermopatia professionale determini nella fase acuta uno stato di inabilità temporanea assoluta, che impedisca totalmente e di fatto all'assicurato di attendere al lavoro, compete all'INAIL la relativa prestazione economica (indennità giornaliera), per tutto il periodo in cui permane tale stato. L'indennità giornaliera è corrisposta, a decorrere dal 4° giorno successivo a quello in cui si è manifestata la malattia, in misura pari al 60% della retribuzione usufruita (media del guadagno degli ultimi 15 giorni). Qualora lo stato di malattia si protragga per più di 90 giorni, è elevata al 75%.

L'indennizzabilità si concretizza quando la DAC e la DCI assumono caratteri di cronicità; in tal caso il grado di valutazione varia in base al tipo e alla diffusione delle lesioni ed in funzione dei disturbi associati, quali prurito e disestesie. La compromissione anche della termoregolazione e soprattutto della funzione di barriera, con conseguente polisensibilizzazione, rappresenta uno stadio di gravità succes-

sivo al quale deve corrispondere la fascia più alta della valutazione, contenuta comunque, fin qui, al di sotto del 16%. Per questi gradi di menomazione (pari o superiore al 6% ed inferiore al 16%) viene erogato un indennizzo in capitale: l'INAIL corrisponde al lavoratore la relativa somma in un'unica soluzione. L'indennizzo in capitale è reddituale, prescinde cioè dalla retribuzione dell'assicurato, è proporzionale al crescere della gravità della menomazione e varia in base al sesso e alla fascia di età. L'indennizzo in rendita (danno pari o superiore al 16%) scatta quando l'interessamento cutaneo è davvero importante, con pregiudizio estetico rilevante anche per la diffusione delle lesioni cutanee al volto; nella valutazione rivestono importanza il tipo di allergene (se è molto diffuso, se crea limitazioni al vivere comune), nonché i fenomeni di sensibilizzazione crociata con allergeni extraprofessionali, elemento negativo ai fini dell'evoluzione, dato che può essere causa del persistere o dell'aggravamento dei sintomi, anche se vi è stato abbandono del lavoro a rischio^{23,24}.

La messa in atto di efficaci strategie preventive, risultato di una corretta diagnosi eziologia, la disponibilità di terapie mirate ed efficaci ed infine il precoce cambio di mansione sono i principali fattori che impediscono il concretizzarsi di danni rilevanti, tali da essere indennizzati in rendita.

Bibliografia

- Direzione centrale INAIL. La carta dei servizi INAIL. Roma: Edizione INAIL, 2007.
- Ossicini A. Infortuni e malattie professionali: metodologia operativa. Edizione INAIL, 1998.
- Gazzetta Ufficiale N. 101 del 30 aprile 2008. Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81. Nuovo Testo Unico in materia di Salute e Sicurezza dei Lavoratori.
- D'Agliano S, Sertoli A, Francalanci S, et al. Esecuzione di patch test con sostanze, materiali e prodotti forniti dal paziente o dal datore di lavoro. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2002; 56: 36.
- Angelini G, Grandolfo M, Cusano F, et al. Linee guida nella diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 251.
- Sertoli A, Francalanci S, Acciai MC, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulle dermatiti da contatto in Italia (1984-1993). Dermatiti da contatto professionali (nota II). *Boll Dermatol Allergol Profess* 1996; 11: 153.
- Sertoli A, Francalanci S, Acciai MC, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulle dermatiti da contatto in Italia (1984-1993). Dermatiti da contatto professionali (nota III). *Boll Dermatol Allergol Profess* 1996; 11: 175.
- Diepgen TL, Conrads PI. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 496.
- Crippa M, Belleri L, Sala E, et al. Dermatiti allergiche occupazionali: studio multicentrico lombardo (1995-2000). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2002; 56: 76.
- Sertoli A. Epidemiologia delle dermatiti professionali: l'esperienza italiana (INAIL e GIRDCA). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2002; 56: 69.
- Lisi P, Stingeni L, Pigatto P, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulle dermatiti da contatto in Italia (1984-1993). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 30.
- Sertoli A. Dal GIRDCA alla SIDAPA: 25 anni di attività (1982-2007). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2007; 61: 79.
- Smith HA, van Rijssen A, Vandenbrouke J, et al. Individual susceptibility and the incidence of hands dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 113.
- Mc Fadden JP, White ML, Kimber I. Reduced allergy rates in atopic eczema to contact allergens used in both skin products and foods. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 145.
- Mc Fadden JP, White ML. Reduced frequency of atopic dermatitis in quinoline-allergic patients: the "haptentopy hypothesis". *Contact Dermatitis* 2008; 58: 291.
- Bonifaci G, Andreini U, Bindi L, et al. Assicurazione contro gli infortuni in ambito domestico: manuale per il medico. Roma: Edizione INAIL, 2002.
- Foti C, Bonamonte D, Mastrandrea V, et al. Indagine sulla prevalenza della dermatite da contatto in operatori edili (periodo 2002-2005). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2006; 60: 89.
- Liden C, Bruze M, Menné T. Metals. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (eds). *Contact dermatitis*. IV Ed. Berlin: Springer, 2006: 559.
- Stingeni L, Pelliccia S, Lisi P. Cobalt: a controversial contact allergen. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2003; 13: 17.
- Geier J, Lessmann H, Schuch A, et al. Contact sensitization in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project "FaSe". *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 543.
- Jolanski R, Estlander T, Kanerva L. 182 patients with occupational allergic epoxy contact dermatitis over 22 years. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 121.
- Gazzetta Ufficiale N. 50 del 1° marzo 2000. Decreto legislativo 23 febbraio 2000, n. 38. Art 13 (Danno biologico).
- Cimaglia G, Rossi P. Danno biologico: le tabelle di legge. 2a edizione. Milano: Giuffrè editore, 2006.
- Casale G, Murolo E, Traficante A. L'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e la malattie professionali. Napoli: Edizioni giuridiche Simone, 2008.

Casi clinici in breve

Pemfigoide bolloso fotoindotto da UVA

Gabriella Fabbrocini, Serena La Bella, Ambra Monfrecola e Anna Balato

Riassunto. Viene riportato il caso di una donna di 54 anni che, dopo un'intensa esposizione al sole, ha sviluppato, solo nelle aree fotoesposte, vescico-bolle a contenuto sieroso, tese, accompagnate da eritema rosso-violaceo e da erosioni al cavo orale. L'anamnesi negativa per farmaci o cosmetici e gli esami ematochimici hanno permesso di escludere reazioni fototossiche o fotoallergiche da fotosensibilizzante esogeno o endogeno. L'istologia e, soprattutto, l'immunofluorescenza erano indicativi per un pemfigoide bolloso. Il fototest ha portato alla formazione di bolle dopo irradiazione di UVA di un'area di cute sana, per 72 ore con dosi quotidiane pari a 30 J/cm²; nessuna positività con UVB. L'immunofluorescenza praticata su biopsia da area sottoposta a fotostimolo con UVA ha evidenziato deposito di IgG a livello della giunzione dermo-epidermica. La diagnosi finale è stata di pemfigoide bolloso fotoindotto da UVA.

Parole chiave: pemfigoide bolloso, UVA, fototest.

Summary. *Bullous pemphigoid UVA-induced.* A case of a 54-year-old woman with a vesico-bullous eruption appeared only on photo-exposed skin areas, after an intense sun-exposure, is reported. At same time, she suffered from erosions of the mouth and lips; also, she denied systemic or topical treatments. The results of routine laboratory findings excluded the possibility of phototoxic and photoallergic reactions. Histopathologic examination, direct and indirect immunofluorescence studies were compatible with the diagnosis of bullous pemphigoid. Provocation testing with UVA (30 J/cm² applied three times at intervals of 24 h) led to eruption of blisters in the clinically unaffected area. In contrast, photoprovocation with UVB radiation caused no pathologic reaction. Direct immunofluorescence on UVA-irradiated skin demonstrated linear deposits of IgG at the dermal-epidermal junction. Definitive diagnosis was made of bullous pemphigoid UVA-induced.

Key words: bullous pemphigoid, UVA, phototest.

Introduzione

Il pemfigoide bolloso (PB), malattia cronica che colpisce preferenzialmente gli anziani, è caratterizzata dalla formazione di bolle subepidermiche, in prevalenza localizzate al tronco e, più raramente, da erosioni delle mucose. Il PB è una malattia immunomediata in cui le risposte umorale e cellulare sono dirette contro due autoantigeni localizzati a livello degli emidesmosomi: BP180, proteina transmembrana con una prevalente componente extracellulare, e BP230, proteina citoplasmatica della famiglia delle platine. In oltre il 70% dei pazienti l'immunofluorescenza indiretta rivela la presenza di anticorpi di classe

IgG, in particolare IgG4 e IgG1; l'immunofluorescenza diretta evidenzia depositi di IgG e C3 a livello della membrana basale.

Oltre alla variante classica, ne esistono altre, caratterizzate da lesioni localizzate (PB pretibiale e PB disidrosiforme palmo-plantare), o che mimano malattie come la dermatite erpetiforme (PB vescicoloso) o la prurigo nodulare (PB nodulare) o con aspetti particolari (PB vegetante, PB eritematoso). Il PB, al pari di altre malattie bollose autoimmuni, può essere indotto o aggravato da fattori quali traumi¹, ustioni, radiazioni ionizzanti², vaccinazioni³, farmaci⁴ ed esposizione a raggi ultravioletti (UV).

Descriviamo un caso di PB con localizzazione

cutanea esclusiva alle aree fotoesposte e mucosa del cavo orale, con fototest positivo per UVA.

Caso clinico

Una donna di 54 anni, fototipo III secondo la classificazione di Fitzpatrick, è giunta alla nostra osservazione per la comparsa, esclusivamente sulle aree fotoesposte di volto, tronco ed arti superiori, di eritema rosso-violaceo e di vescico-bolle tese e confluenti, di diametro variabile da 0,3 a 2 cm, accompagnate da sensazione di prurito e di lieve bruciore (figura 1). All'esame obiettivo si riscontravano pure aree di disepitelizzazione sia a livello oro-faringeo che sul vermiglio labiale (figura 2). Tali erosioni

erano estremamente dolorose da causare disfa-
gia e difficoltà nell'alimentazione.

L'anamnesi personale e familiare era negativa per fotodermatosi. La paziente riferiva che, circa un mese e mezzo prima della comparsa della reazione vescico-bollosa, aveva cominciato ad avvertire un intenso prurito, localizzato prevalentemente al tronco ed alla radice degli arti superiori, cui facevano seguito numerose lesioni da grattamento. Le manifestazioni vescico-bollose erano, poi, insorte 24-48 h dopo un'intensa esposizione solare nel periodo estivo. Le erosioni al cavo orale erano comparse dopo 5-6 giorni dalle lesioni cutanee. La paziente era assolutamente certa di non aver utilizzato farmaci sistemici o topici nelle settimane o mesi precedenti perché, quando



Figura 1 - Manifestazioni cutanee: macule eritematose e vescico-bolle sulle aree fotoesposte del tronco anteriore (a) e del dorso (b).

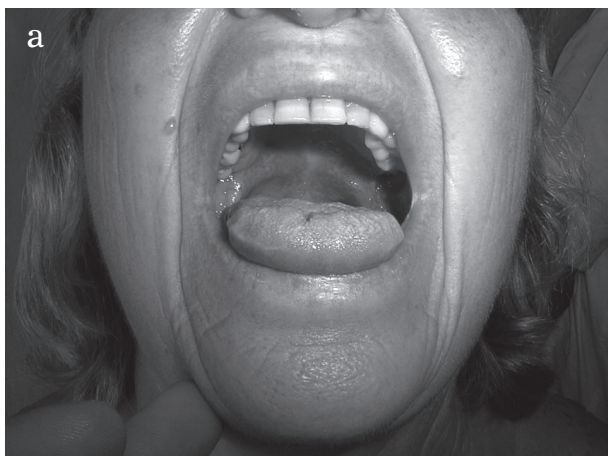


Figura 2 - Manifestazioni della mucosa orale: erosioni dell'orofaringeo (a) e del vermiglio labiale (b).

necessario, aveva utilizzato solo prodotti omeopatici di cui, peraltro, escludeva l'impiego da almeno due mesi.

Gli esami ematochimici di routine compreso il dosaggio di ANA, ENA, IgM e IgG anti-HSV-1, anti-HSV-2, anti-CMV, anti-*Mycoplasma pneumoniae*, i markers tumorali e la ricerca di porfirine ematiche o urinarie risultavano negativi. L'esame citodiagnostico di Tzanck eseguito su una lesione del dorso e dal cavo orale non mostrava cellule giganti virali. Venivano praticati esame radiografico del torace ed ecografia addominale, che non evidenziavano anomalie.

L'esame istologico, eseguito su campione bioptico di una lesione vescico-bollosa, insorta recentemente e localizzata al dorso, evidenziava una bolla subepidermica e un infiltrato infiammatorio contenente prevalentemente polimorfonucleati neutrofilici ed eosinofili nel derma papillare e nella cavità della bolla. L'immunofluorescenza diretta su frammento bioptico di cute peribollosa evidenziava depositi lineari di IgG e C3 lungo la giunzione dermo-epidermica; l'immunofluorescenza indiretta era positiva per autoanticorpi IgG circolanti anti-membrana basale epidermica. Infine, la presenza di autoanticorpi sierici IgG anti-BP230 ed anti-BP180 veniva documentata con metodo ELISA.

Per l'esecuzione di fototest sono state impiegate le seguenti sorgenti irradiative: per l'UVB, sei tubi fluorescenti Philips TL12/60 W (Philips, Eindhoven, Olanda) con range di emissione fra 290 e 320 nm (picco massimo a 300 nm) e con un'irradianza pari a 0,8 mW/cm² a 30 cm di distanza; per l'UVA, un riflettore equipaggiato con una lampada metallo-alogena da 300 W di alta intensità (K. Honle Medizintechnik, Martinsried, Germania), filtrata per ottenere un'emissione fra 320-400 nm (picco massimo a 360 nm) ed irradianza pari a 15 mW/cm² a 20 cm di distanza. La minima dose eritemigena (MED) per gli UVB era 40 mJ/cm², da considerarsi nei limiti della norma in relazione al fototipo della paziente. Il fotostimolo iterativo è stato praticato sul dorso su di una zona indenne da lesioni (perché ricoperta dal reggiseno del costume da bagno) su due aree di 5×5 cm. Quotidianamente, una delle aree ha ricevuto UVA alla dose di 10 J/cm², l'altra dose di UVB pari a 2/3 della MED. Dopo 72 ore si è osservato solo un modesto eritema in corrispondenza dell'area irradiata con UVB e lesioni vescica-bollose simili a quel-

le originali su quella sottoposta a stimolo con UVA (figura 3). L'immunofluorescenza diretta, su biopsia praticata in sede di fototest, evidenziava depositi lineari di IgG e C3 lungo la giunzione dermo-epidermica.

In base alla storia, alle caratteristiche cliniche, alle peculiarità istologiche, nonché alla positività del fototest provocativo iterativo, è stata posta diagnosi di pemfigoide bolloso fotoindotto da UVA. La terapia con metilprednisolone per os, alla dose iniziale di 50mg/die per 7 giorni per poi utilizzare un dosaggio a scalare, portava alla regressione delle manifestazioni con esito iperpigmentario. Alla paziente veniva consigliato un programma di attenta fotoprotezione e di continuo follow-up clinico. Nessuna nuova manifestazione era visibile al controllo effettuato dopo due mesi.

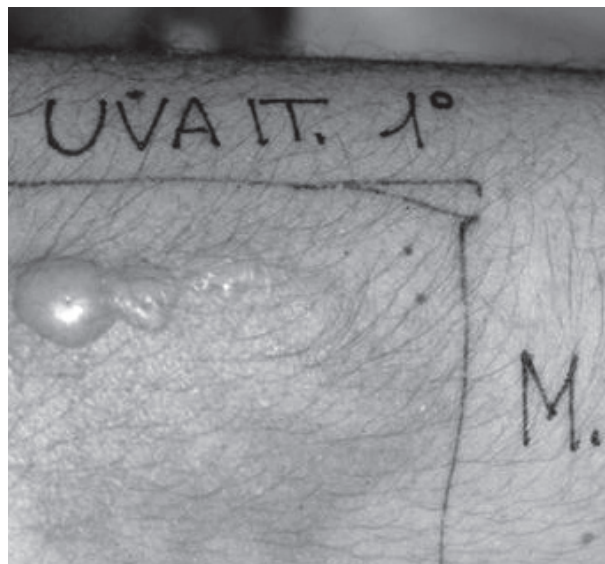


Figura 3 - Comparsa di un'eruzione vescico-bollosa nell'area del fototest 72 h dopo l'irradiazione con UVA.

Discussione

L'interesse di questo caso di BP risiede nell'insolita espressione clinica, caratterizzata dalla comparsa di bolle tese a contenuto sieroso, esclusivamente nelle aree fotoesposte e solo dopo un'intensa esposizione ai raggi solari. Il quadro cutaneo, per aspetto e rapidità di insorgenza, poteva fare pensare inizialmente ad un'eruzione bollosa fotoallergica o fototossica da fotosensibilizzante esogeno o endogeno. Tuttavia l'anamnesi farmacologica (topica e sistemica), quella cosmetologica, gli esami

ematochimici e, soprattutto, quelli immunoistochimici hanno permesso di escludere patologie da fotosensibilità mediata e di porre diagnosi di PB fotoindotto da UVA.

Esistono diverse segnalazioni di PB in cui le manifestazioni bollose sono state messe in relazione a stimoli fisici, fra cui i raggi ultravioletti naturali o artificiali. Nel 1996 George⁵, nel riportare il caso di un anziano psoriasico che aveva sviluppato un pemfigoide dopo trattamento con psoraleni e UV lungo (PUVA), ha revisionato la letteratura relativa ad altri 12 casi di BP insorta dopo fototerapia. Come nel nostro caso, il test provocativo con UVA aveva elicitato una risposta clinica, istologica ed immunoistochimica del tutto sovrapponibile al PB in un uomo di 71 anni, descritto da Pfau e coll. nel 1994⁶. Anche l'UVA-1 (340-400 nm) si è dimostrato capace di provocare la comparsa di bolle da distacco dermo-epidermico, con depositi di IgG lungo la membrana basale e presenza di anticorpi circolanti anti-membrana basale, in una donna di 73 anni in trattamento fototerapico per morfea⁷. Nella nostra paziente, l'eruzione bollosa insorta dopo 24-48 ore da un'intensa e prolungata esposizione al sole durante l'estate, era stata preceduta da una fastidiosa sensazione di prurito localizzato a tronco e radice degli arti superiori, comparso un mese e mezzo circa prima.

Tabella I - Casi riportati in letteratura di pemfigoide bolloso fotoindotto.

Anni/Autori	Stimoli scatenanti
1972/Cram e Fukuyama ⁸	PUVA
1976/Person e Rogers ⁹	UVB
1976/Thomsen e Schmidt ¹⁰	PUVA, luce solare
1977/Ahmed <i>et al</i> ¹¹	PUVA
1977/Melski <i>et al</i> ¹²	UVB
1978/Gibler e Lischka ¹³	PUVA
1978/Koerber <i>et al</i> ¹⁴	UV
1978/Robinson <i>et al</i> ¹⁵	Luce solare
1978/Stüttgen <i>et al</i> ¹⁶	PUVA
1979/Abel e Bennet ¹⁷	PUVA
1982/Albergo e Gilgor ¹⁸	UVB
1982/Brun e Baran ¹⁹	UVA
1985/Patterson <i>et al</i> ²⁰	UVB
1990/Preesman <i>et al</i> ²¹	PUVA
1992/Lee e Ro ²²	UVA ₁
1994/Pfau <i>et al</i> ⁶	UVB
1996/George ⁵	PUVA
1996/Perl <i>et al</i> ²³	PUVA
2001/Sacher <i>et al</i> ⁷	PUVA
2008/Caso attuale	UVA

E' interessante notare che la gran parte dei casi di PB fotoindotto o fotoaggravato, riportati in letteratura, sembra dovuta ai raggi UVA da soli o in combinazione con psoraleni (tabella I);

solo pochi casi sembrano dovuti ai raggi UVB. Bisogna tuttavia sottolineare che molti casi non sono stati adeguatamente studiati con fototest e che, quindi, non è possibile escludere *a priori* il coinvolgimento di altre lunghezze d'onda.

Il punto di maggiore interesse è trovare una possibile spiegazione al fatto che gli UV solari o artificiali siano in grado di scatenare o di aggravare il PB, dermatosi da considerare a tutti gli effetti come malattia autoimmune organo-specifica. La quasi totalità dei pazienti affetti da PB, infatti, evidenziano autoanticorpi circolanti capaci di legarsi alla proteina BP180 soprattutto, ma non esclusivamente, nella sua regione extracellulare denominata NC16A, molto vicina al suo dominio transmembrana. Inoltre nel PB si riscontra una significativa reattività autoanticorpale nei confronti della proteina intracellulare BP230. Alla base della produzione di autoanticorpi anti-BP180 da parte dei linfociti B c'è una risposta autoreattiva T cellulare nei confronti della BP180. Questi T linfociti, fenotipicamente inquadrabili come CD4+, producono sia citochine Th1, come l'IFN- γ , che citochine Th2, quali IL-13, IL-4 e IL-5²⁵. Queste ultime, predominanti sia nella cute lesionale che nel siero di pazienti con PB, giocano un ruolo importante nella patogenesi della malattia in quanto capaci di regolare la produzione di IgG4, uno dei maggiori isotipi degli autoanticorpi anti-BP180. Una volta che gli autoanticorpi si sono legati al bersaglio, la formazione delle bolle deriva da una serie di eventi, quali attivazione del complemento, aumento di cellule infiammatorie come neutrofili ed eosinofili, liberazione di proteasi come metalloproteasi ed elastasi. Il risultato finale è la degradazione delle proteine della matrice extracellulare e della BP180. Non va trascurato inoltre il fatto che gli eosinofili rilasciano a loro volta proteasi ed IL-5, una citochine pro-infiammatoria, e che verosimilmente gli anticorpi anti-BP180, stimolando i cheratinociti ad esprimere IL-6 e IL-8, amplificano la risposta infiammatoria²⁶.

Alcune ipotesi possono essere prese in considerazione per tentare una spiegazione della fotoinduzione o del fotoaggravamento del PB. Una prima ipotesi si fonda sull'osservazione che l'esposizione agli UV è in grado di indurre aumento di IL-10, citochina notoriamente capace di indurre una prevalente risposta Th2 che, come si è precedentemente detto, attraverso il

rilascio di IL-4 e IL-13 è fondamentale per la produzione di IgG4 da parte dei linfociti B. Un'altra possibilità interpretativa del peggioramento del PB da fotoesposizione viene da uno studio condotto sull'animale²⁷ che, partendo dal presupposto che il danno al DNA induce la trascrizione di alcuni geni, ha dimostrato come l'UV incrementa la sintesi dell'antigene del PB attraverso l'attivazione del suo gene. Anche la sequela di eventi a valle del legame degli autoanticorpi agli antigeni del PB, tuttavia, può venire amplificata dalla fotoesposizione. Gli UV, infatti, sono in grado di: 1) indurre metalloproteasi già coinvolte nella genesi del distacco dermo-epidermico; 2) stimolare fortemente l'infiltrazione cutanea da parte dei neutrofilo; 3) promuovere il rilascio o l'attivazione di antigeni a livello di cheratinociti basali²⁸. Un'ulteriore possibilità è quella che gli UV favoriscano la fissazione di anticorpi come è stato dimostrato da Cram e coll⁸ nel pemfigo. Infine, altri meccanismi potrebbero essere legati all'attivazione di segnali intracellulari dopo il legame con gli anticorpi²⁹ e ad un'augmentata produzione di mediatori dell'infiammazione come IL-1, IL-8 e TNF- α ^{30,31}.

Nel caso della nostra paziente è verosimile che il prurito intenso, senza manifestazioni oggettive, abbia segnato l'esordio della malattia; questa fase, spesso descritta come "non-bollosa", può protrarsi in maniera aspecifica a volte per molto tempo. La forte fotoesposizione, attraverso i meccanismi sopra ipotizzati, ha scatenato la reazione bollosa che si è manifestata con notevole demarcazione quasi esclusivamente nelle aree direttamente irradiate dal sole. Le lesioni al cavo orale, comparse dopo 5-6 giorni dall'eruzione bollosa, potrebbero essere la conseguenza indiretta della maggiore stimolazione immunologica/infiammatoria da esposizione di ampie superfici corporee agli UV.

Bibliografia

1. Yesudian PD, Dobson CM, Ahmad R, et al. Trauma-induced bullous pemphigoid around venous access site in a haemodialysis patient. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 70.
2. David M, Feuerman EJ. Induction of pemphigus by x-ray radiation. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 197.
3. Baykal C, Okan G, Scarica R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (suppl): 348.
4. Bialy-Golan A, Brenner S. Penicillamine-induced bullous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 732.
5. George PM. Bullous pemphigoid possibly induced by psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 11: 185.
6. Pfau A, Hohenleutner U, Hohenleutner S, et al. UVA pro-

7. voked localized bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 314.
7. Sacher C, König C, Scharffetter-Kochanek K, et al. Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology* 2001; 202: 54.
8. Cram DL, Fukuyama K. Immunohistochemistry of ultraviolet-induced pemphigus and pemphigoid lesions. *Arch Dermatol* 1972; 106: 819.
9. Person JR, Rogers RS. Bullous pemphigoid and psoriasis. Does subclinical bullous pemphigoid exist? *Br J Dermatol* 1976; 95:535.
10. Thomsen K, Schmidt H. PUVA-induced bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1976; 95:568.
11. Ahmed AR, Maize JC, Provost TT. Bullous pemphigoid: clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1043.
12. Melski JW, Tannenbaum T, Parrish JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 328.
13. Gibler K, Lischka G. PUVA-induziertes bullöses Pemphigoid bei Psoriasis vulgaris. *Akt Dermatol* 1978; 4: 328.
14. Koerber WA Jr, Price NM, Watson W. Coexistent psoriasis and bullous pemphigoid: a report of six cases. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1643.
15. Robinson JK, Baughman RD, Provost TT. Bullous pemphigoid induced by PUVA therapy: is this the aetiology of the acral bullae produced during PUVA treatment? *Br J Dermatol* 1978; 99: 709.
16. Stüttgen G, Bockendahl H, Remy W, et al. Psoriasis and bullous dermatoses. *Hautarzt* 1978; 2: 134.
17. Abel EA, Bennet A. Bullous pemphigoid: occurrence in psoriasis treated with psoralen plus long-wave ultraviolet radiation. *Arch Dermatol* 1979; 115: 988.
18. Albergro RP, Gilgor RS. Delayed onset of bullous pemphigoid after PUVA and sunlight treatment of psoriasis. *Cutis* 1982; 30: 621.
19. Brun P, Baran R. Bullous pemphigoid induced by photochemotherapy of psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109: 461.
20. Patterson JW, Ali M, Murray JC, et al. Bullous pemphigoid: occurrence in a patient with mycosis fungoides receiving PUVA and topical nitrogen mustard therapy. *Int J Dermatol* 1985; 24:173.
21. Preesman AH, Toonstra J, van der Putte SC, et al. UV-B-induced bullous pemphigoid restricted to mycosis fungoides plaques. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 363.
22. Lee CW, Ro YS. Sun-induced localized bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1992; 126:91.
23. Perl S, Rappersberger K, Födinger D, et al. Bullous pemphigoid induced by PUVA therapy. *Dermatology* 1996; 193: 245.
24. Hertl M. Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 91.
25. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, et al. Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 842.
26. Kayashima K, Koji T, Nozawa M, et al. Activation of bullous pemphigoid antigen gene in mouse ear epidermis by ultraviolet radiation. *Cell Biochem Funct* 1998; 16: 107.
27. Remy W, Bockendahl H, Stüttgen G. The effects of x-ray, ultraviolet and infrared irradiation on the basement membrane zone antibody reaction of the human skin vitro. *Acta Derm Venereol* 1975; 55: 313.
28. Seishima M, Esaki C, Osada K, et al. Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1,4,5-triphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 33.
29. Oxholm A, Oxholm P, Staberg B, et al. Immunohistological detection of interleukin 1-like molecules and tumor necrosis factor in human epidermis before and after UVB-irradiation in vivo. *Br J Dermatol* 1988; 118: 369.
30. Feliciani C, Toto P, Amerio P, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 71.

Dermatite atopica (a cura di Monica Corazza)

Gli immunomodulatori topici ora: dalla dermatite atopica alle nuove prospettive terapeutiche

Alessandro Borghi e Monica Corazza

Gli immunomodulatori topici (*topical immunomodulator*, TIM), tacrolimus e pimecrolimus, sono parte integrante dell'approccio terapeutico all'eczema costituzionale. La comprovata efficacia e il buon profilo di tollerabilità dei TIM ne fanno una valida alternativa allo steroide topico.

Tacrolimus unguento, alle concentrazioni di 0.03% e 0.1%, è attualmente approvato esclusivamente per il trattamento della dermatite atopica di grado moderato-severo non responsiva alle terapie convenzionali con steroidi per uso topico, nei pazienti di età compresa tra 2 e 16 anni e superiore a 16 anni, rispettivamente. Pimecrolimus 1% crema è approvato per la cura della dermatite atopica di severità lieve-moderata non responsiva alle terapie convenzionali con corticosteroidi per uso topico, nei pazienti di età superiore a 2 anni.

Meccanismo d'azione

I TIM interagiscono con i linfociti T cutanei; disattivando la calcineurina a livello citoplasmatico, inibiscono la defosforilazione di fattori di trascrizione nucleari (*nuclear transcription factor of activated T cells*, NF-AT) e ne ostacolano l'intervento sull'espressione di geni che codificano per citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita¹. L'inibizione, in particolare, della sintesi e del rilascio di IL-2 da parte di linfociti T, attivati dall'interazione con le cellule presentanti l'antigene, interferisce con la proliferazione e il reclutamento di una popolazio-

ne T cellulare antigene-specifica e la conseguente articolazione di una risposta infiammatoria di tipo adattativo. I TIM inibiscono l'espressione di numerosi altri mediatori della flogosi rilasciati dai linfociti, sia T helper 1 sia T helper 2, come IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IFN- γ , TNF α , GM-CSF². Tacrolimus e pimecrolimus non solo agiscono sulla reattività T linfocitaria, ma intervengono anche su altri effettori dello *skin immune system*. Inibiscono la degranolazione mastocitaria, bloccando il rilascio di istamina, triptasi, eicosanoidi e citochine, e l'attività pro-infiammatoria di eosinofili e cheratinociti³. Inoltre, riducono l'espressione di molecole di adesione, come ICAM-1 ed E-selectina, interferendo con il reclutamento leucocitario in sede di flogosi. Tacrolimus, ma non pimecrolimus, riduce la capacità delle cellule di Langerhans e delle cellule dendritiche del distretto cutaneo di presentare l'antigene ai linfociti T, attraverso l'inibizione del Complesso Maggiore di Istocompatibilità e dei recettori per il frammento Fc delle immunoglobuline⁴.

I TIM nella dermatite atopica

Le recenti acquisizioni relative alla patogenesi dell'eczema costituzionale, di fatto rendono ragione dell'impiego di molecole in grado di modulare su più fronti i processi infiammatori mediati dal sistema immunitario cutaneo sottesi all'espressione anatomoclinica della dermatite atopica⁵.

I TIM, rispetto alla tradizionale terapia corticosteroidica, offrono alcuni vantaggi nell'utilizzo a lungo termine, necessario in una patologia ad andamento cronico come la dermatite atopica: 1) non inducono teleangectasie né atrofia della cute, non alterando la struttura o la funzionalità delle cellule endoteliali e dei fibroblasti, rispettivamente, nemmeno a seguito di applicazione prolungata; 2) non determinano il fenomeno della tachifilassi; 3) l'assorbimento percutaneo è pressoché trascurabile e a livello plasmatico le molecole raggiungono concentrazioni sempre inferiori alla soglia capace di indurre immunosoppressione sistemica⁶.

Come anticipato, la tollerabilità dei TIM è in generale molto buona; inoltre, le revisioni della letteratura e i dati di farmacovigilanza, di cui si dispone allo stato attuale, suggeriscono che tacrolimus e pimecrolimus sono sicuri e che non si sono dimostrati responsabili di un incremento del rischio di sviluppare tumori cutanei non melanomi né linfomi⁷.

I TIM in altre patologie cutanee

La definizione dei meccanismi patogenetici di svariate affezioni infiammatorie della cute, differenti sul piano clinico, ha evidenziato l'esistenza di basi fisiopatologiche e mediatori comuni. È intuitivo, pertanto, che molecole a utilizzo topico in grado di intervenire efficacemente sulla regolazione dei processi immunitari del distretto cutaneo nell'eczema costituzionale siano state sperimentate nel

trattamento di altre affezioni dermatologiche. Va ribadito, tuttavia, che si tratta di un utilizzo *off-label*: è necessario spiegarlo in maniera chiara al paziente, di cui è sempre opportuno raccogliere il consenso per iscritto.

Patologie di tipo eczematoso

Dermatite allergica e irritativa da contatto: sono disponibili i risultati di svariati studi condotti per valutare l'efficacia dei TIM nella soppressione di segni e sintomi delle reazioni allergiche da contatto, elicitate dall'applicazione di nichel solfato, al 2.5% e 5%, in pazienti sensibilizzati^{8,9}. I TIM hanno fatto registrare un'efficacia significativamente maggiore rispetto al veicolo e sovrapponibile allo steroide topico¹⁰. Tacrolimus e pimecrolimus si sono dimostrati efficaci anche nel trattamento di dermatiti da contatto, allergiche e irritative, di mani e piedi, anche ad andamento cronico¹¹. L'applicazione in occlusione può essere utile per agevolare la penetrazione del topico e potenziarne l'azione.

Eczema disidrosico: gli studi comparativi di cui si dispone sostengono il razionale dell'utilizzo dei TIM, 2 applicazioni giornaliere, nel trattamento dell'eczema disidrosico palmo-plantare^{12,13}. Il miglioramento clinico è apprezzabile entro le prime 2 settimane di impiego, ma, come per lo steroide topico, la sospensione del farmaco è seguita frequentemente da recidiva. È utile considerare i TIM come molecole alternative allo steroide topico in un regime di trattamento rotazionale.

Eczema asteatosico: i TIM si sono rivelati efficaci sia nel miglioramento dell'espressione clinica dell'eczema sia nella riduzione del prurito¹⁴. Se ne consiglia l'impiego per periodi di tempo limitati, dell'ordine delle 2-3 settimane, utilizzando di seguito idratanti ed emollienti per il mantenimento del risultato conseguito.

Patologie di tipo non eczematoso

Dermatite seborroica: diversi studi in aperto hanno dimostrato l'efficacia dei TIM nella riduzione sia dell'eritema sia della desquamazione delle superfici affette da dermatite seborroica^{15,16}. Applicati una o due volte al giorno, tacrolimus 0.1% e pimecrolimus 1%

hanno indotto un miglioramento del quadro clinico a partire dalla seconda settimana di trattamento. Sono stati pubblicati anche studi comparativi, che hanno registrato efficacia maggiore rispetto a placebo e paragonabile a betametasona valerato, ovviando agli inconvenienti della terapia corticosteroidea¹⁷. Gli unici eventi avversi correlati all'utilizzo dei TIM sono il prurito e una leggera sensazione di bruciore, specialmente a seguito delle prime applicazioni. Mancano studi che valutino l'efficacia a lungo termine dei TIM nel trattamento della dermatite seborroica.

Psoriasi: nella psoriasi volgare in placche, i TIM, possibilmente applicati in occlusione, esercitano un effetto significativamente superiore al placebo ma inferiore al clobetasolo 0.05% e al ditranolo¹⁸. Sulla base dei risultati di studi clinici comparativi, tacrolimus e pimecrolimus rappresentano possibili alternative allo steroide topico e ai derivati della vitamina D nel trattamento di forme psoriasiche localizzate in aree delicate, quali le pieghe, il volto e i genitali, per le quali si sconsiglia l'utilizzo del cortisonico per tempi prolungati^{19,20}. Nella terapia delle varietà pustolose si dispone di una casistica esigua, che sembra tuttavia registrare una efficacia modesta dei TIM¹⁸.

Vitiligine: pimecrolimus 1% e tacrolimus 0,1% hanno dimostrato una certa efficacia nell'induzione della ripigmentazione di chiazze acromiche vitiligoidee, soprattutto quando localizzate al volto e al collo. In diversi studi randomizzati, l'efficacia dei TIM, applicati 2 volte al giorno per diverse settimane, si è rivelata superiore al placebo e addirittura sovrapponibile a quella conseguita con clobetasolo 0.05%^{21,22}. In studi condotti in Paesi mediterranei o, in generale, assolati, non può essere esclusa l'influenza della radiazione attinica nell'esito dei studi. I TIM si sono dimostrati in grado di potenziare l'effetto dell'irradiazione UVB sulla ripigmentazione delle chiazze acromiche, suggerendo la maggiore efficacia della terapia combinata rispetto alla monoterapia²³. Relativamente al rischio imputabile ai TIM di incrementare il potenziale cancerogeno della radiazione ultravioletta, al momento mancano evidenze negli esseri umani; pertanto, nel 2005 l'European Dermatology Forum ha

ammesso il ricorso al trattamento combinato UVB – TIM nella terapia della vitiligine²⁴.

Lupus eritematoso e altre connettiviti: è stata riscontrata l'efficacia dei TIM nel trattamento di forme cutanee croniche di lupus eritematoso, come il lupus eritematoso discoide²⁵. Pimecrolimus e tacrolimus offrono valide opzioni terapeutiche alternative allo steroide topico, soprattutto in considerazione della usuale localizzazione al volto del lupus cutaneo cronico. Tacrolimus si è rivelato efficace nell'attenuazione dell'eritema malare in piccole casistiche di pazienti affetti da forme sistemiche di lupus eritematoso²⁵. Altre patologie riconducibili a forme cutanee di lupus eritematoso, come l'infiltrazione linfocitaria di Jessner-Kanof, sono state trattate con successo con i TIM. Sono stati riportati casi di pazienti affetti da dermatomiosite e da morfea, trattati con beneficio con tacrolimus 0.1%²⁶.

Lichen ruber planus: studi clinici hanno riscontrato l'efficacia dei TIM nel trattamento del lichen planus a localizzazione genitale, anche in forme non responsive a pregressa terapia steroidea^{27,28}. I limiti dell'impiego dei TIM nel lichen planus genitale sono rappresentati dai sintomi riferiti da una percentuale rilevante dei pazienti trattati, soprattutto in corrispondenza delle prime applicazioni, e dalla frequente recidiva successiva alla sospensione del topico. Anche nelle forme a localizzazione orale, i TIM hanno evidenziato un'efficacia risultata, in studi comparativi, anche superiore allo steroide topico²⁹. La recidiva alla sospensione risulta un fenomeno comune. Poiché il lichen ruber planus mucoso costituisce una condizione potenzialmente pre-cancerosa, l'utilizzo di farmaci in grado di sopprimere l'immunosorveglianza cutanea necessita di una certa cautela; il follow-up del quadro cutaneo è, in ogni caso, un accorgimento opportuno.

Lichen sclerosus: diversi studi clinici hanno messo in evidenza l'efficacia di tacrolimus e pimecrolimus, applicati per periodi variabili da 12 a 24 settimane, nella remissione, completa o parziale, della sintomatologia soggettiva ascrivibile al lichen sclerosus ano-genitale³⁰. I TIM in alcuni casi hanno indotto anche un miglioramento dell'obiettività clinica, in particolare in

quadri di recente insorgenza, come nei pazienti pediatrici³¹. I TIM rappresentano pertanto una possibile scelta terapeutica nei casi non responsivi o poco responsivi allo steroide topico. Non si dispone di dati relativi al possibile incremento imputabile ai TIM del rischio di evoluzione maligna del lichen sclerosus.

Acne e rosacea: in uno studio clinico condotto su 24 pazienti affetti da acne di grado moderato, il pimecrolimus 1%, applicato 2 volte al giorno per 12 settimane, ha indotto un sostanziale peggioramento del quadro clinico di partenza³². I TIM non trovano pertanto indicazione nel trattamento dell'acne volgare. Nella rosacea, particolarmente nel sottotipo papulo-pustoloso, i TIM dimostrano di essere efficaci, applicati con posologia standard per 12-18 settimane³³. Allo stesso modo, i TIM sono in grado di risolvere le eruzioni acneiformi, ad esempio da corticosteroidi, sia in monoterapia sia associati alle tetracicline sistemiche^{34,35}. Nondi-

meno, va segnalato che tacrolimus e pimecrolimus possono, raramente, indurre a loro volta eruzioni acneiformi.

La letteratura medica documenta l'impiego dei TIM nel trattamento di numerose altre patologie cutanee in *report* di singoli casi o in casistiche cliniche non controllate²⁶. Vulviti e balaniti, a varia eziologia, malattie bollose, congenite e autoimmunitarie, *graft-versus-host disease* cutanea, cheratosi attinica, pioderma gangrenoso, pitiriasi lichenoidale cronica, sarcoidosi cutanea, granuloma anulare e necrobiosi lipidica, micosi fungoide in chiazze, *lymphocytoma cutis*, prurigini, dermatite periorale, sono solo alcune delle patologie trattate con beneficio con i TIM.

Conclusioni

In conclusione, tacrolimus e pimecrolimus sembrano rappresentare valide alternative nel trattamento di numerose affezioni cutanee a patogenesi infiammatoria e possono

essere presi in considerazione nei casi in cui le terapie convenzionali non siano risolutive o tollerate. In linea generale, le evidenze cliniche disponibili sostengono l'utilità dei TIM in particolare nella terapia della dermatite allergica da contatto, degli eczemi cronici delle mani, indipendentemente dalla sottostante eziologia, e della dermatite seborroica. Per le altre patologie cutanee considerate nei precedenti paragrafi sono necessari dati clinici supplementari, benché gli studi sperimentali e le casistiche pubblicate sembrano supportare l'impiego dei TIM nella psoriasi localizzata in sedi anatomiche delicate (volto, pieghe, genitali), nella vitiligine, nel lichen planus, nel lichen sclerosus e nel coinvolgimento cutaneo di talune connettiviti. Tacrolimus e pimecrolimus coniugano efficacia, buon profilo di tollerabilità e possibilità di un impiego a lungo termine. Sono utilizzabili in regime monoterapico o in schemi terapeutici rotazionali, nel trattamento di patologie cutanee ad andamento cronico-ricidivante.

Summary. *Topical immunomodulators now: from atopic dermatitis to new treatment horizons.* Tacrolimus and pimecrolimus (topical immunomodulators, TIMs) are immunomodulators belonging to the family of calcineurin inhibitors. TIMs inhibit T-cell proliferation and both production and release of proinflammatory cytokines and growth factors. They also exert a broad range of immunomodulatory effects by inhibiting mast-cell degranulation, targeting eosinophils and keratinocytes, and decreasing adhesion molecules expression. Tacrolimus downregulates the activation of Langerhans cells as well. In contrast to topical corticosteroids, TIMs do not induce skin atrophy and telangiectasia, show a low systemic absorption, and have an excellent safety profile, even in the cases of prolonged application and use in children. TIMs are only approved for atopic dermatitis, however they have potential roles in the treatment of other inflammatory skin diseases. This paper focuses on the use of TIMs for skin conditions other than atopic dermatitis. Based on the available data, TIMs seem to be an effective and safe treatment for a number of inflammatory skin diseases and should be considered as second-line therapies in patients unresponsive or intolerant to conventional treatments, such as topical corticosteroids.

Key words: tacrolimus, pimecrolimus, topical immunomodulators, topical calcineurin inhibitors, atopic dermatitis, inflammatory skin diseases.

Bibliografia

- Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of millenium? *Arch Dermatol* 1999; 135:574.
- Homey B, Assmann T, Vohr HW et al. Topical FK506 suppresses cytokine and costimulatory molecule expression in epidermal and local draining lymph node cells during primary skin immune responses. *J Immunol* 1998; 160:5331.
- Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D et al. Pimecrolimus – an anti inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* 2004; 13:721.
- Panhans-Groß A, Novak N, Kraft S et al. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:345.
- Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:S1.
- Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:100.
- Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS et al. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:818.
- Belsito D, Wilson DC, Warshaw E et al. A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:40.
- Queille-Roussel C, Graeber M, Thurston M et al. SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Contact Dermatitis* 2000; 42:349.
- Alomar A, Puig L, Gallardo CM et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment (Protopic) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis* 2003; 49:185.

11. Warshaw EM. Therapeutic options for chronic hand dermatitis. *Dermatol Ther* 2004; 17:240.
12. Schnopp C, Remling R, Mörhenschläger M et al. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar erythema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:73.
13. Schurmeyer-Horst F, Luger TA, Böhm M. Long-term efficacy of occlusive therapy with topical pimecrolimus in severe dyshidrosiform hand and foot eczema. *Dermatology* 2007; 214:99.
14. Schulz P, Brunselmeyer B, Bräutigam M et al. Pimecrolimus cream 1% is effective in asteatotic eczema: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:90.
15. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL et al. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2003; 148:1242.
16. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C et al. Pimecrolimus cream 1% can be an effective treatment for seborrheic dermatitis of the face and trunk. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30:191.
17. Rigopoulos D, Ioannides D, Kaloogeromitros D et al. Pimecrolimus cream 1% vs betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis: a randomized open-label clinical study. *Br J Dermatol* 2004; 151:1071.
18. Afifi T, de Gannes G, Huang C et al. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Can Fam Physician* 2005; 51:519.
19. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS et al. Tacrolimus is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:723.
20. Griebetz C, Ling M, Lebwohl M et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:731.
21. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP et al. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139:581.
22. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005; 15:88.
23. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Dermatol Venereol* 2007; 21:916.
24. Ring J, Barker J, Behrendt H et al. Review of the potential photocarcinogenicity of calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Dermatol Venereol* 2005; 19:663.
25. Tzellos TG, Kouvelas D. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: an evidence-based evaluation. *Eur J Pharmacol* 2008; 64:337.
26. Wollina U. The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8:157.
27. Byrd JA, Davis MDP, Rogers III RS. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004; 140:715.
28. Lonsdale-Eccles AA, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol* 2005; 153:390.
29. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK et al. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol* 2006; 86:227.
30. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L et al. Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:69.
31. Hengge U, Krause W, Hofman H et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2006; 155:1021.
32. Tan JKL, Morneau K, Fung K. Randomized controlled trial of pimecrolimus 1% cream for treatment of facial acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:738-9.
33. Crawford KM, Russ B, Bostrom P. Pimecrolimus for treatment of acne rosacea. *Skinmed* 2005; 4:147.
34. Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. *Br J Dermatol* 2005; 152:396.
35. Pabby A, An KP, Laws RA. Combination therapy of tetracycline and tacrolimus resulting in rapid resolution of steroid-induced of periocular rosacea. *Cutis* 2003; 72:141.

Notiziario

Estratto dal verbale del Consiglio direttivo della SIDAPA (Firenze, 22.10.2008)

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- rinnovare l'abbonamento alla rivista "Dermatitis" anche per il prossimo anno nella versione online sul sito www.sidapa.org;
- rendere più completo il prontuario dei prodotti cosmetici attraverso l'introduzione di ulteriori categorie di prodotti.

Inoltre, è stato approvato all'unanimità il bilancio preventivo 2009.

Estratto dal verbale del Consiglio direttivo della SIDAPA (Roma, 22.01.2009)

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- elargire contributi per ricerche, borse di studio per giovani interessati alla ricerca, e bonus per progetti di ricerca multicentrici, anche di semplice formulazione;
- affidare l'organizzazione del Congresso SIDAPA del 2011 all'Università di Bari (Prof. Gianni Angelini);
- far iscrivere a SIDAPA gli specializzandi del 3° anno delle Scuole di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia d'Italia per l'anno 2009 dall'azienda Stiefel;
- dedicare lo spazio SIDAPA, previsto nell'ambito dell'84° Congresso Nazionale SIDeMaST, a "News in dermatologia allergologica e ambientale";
- elargire al Dr. Massimo Gola un contributo di 3.000 € per il lavoro svolto negli ultimi mesi e per risolvere il problema dell'automatizzazione informatica dell'invio della password di accesso all'area riservata ai Soci SIDAPA;
- mantenere invariate le quote associative diversificate per l'anno 2009: Soci ordinari (70,00 €); Soci ordinari di età inferiore ai 35 anni (40,00 €); specializzandi in Dermatologia e Venereologia (25,00 €).

Inoltre, sono stati approvati all'unanimità:

- le serie "Sanità" e "Agricoltori";
- il bilancio consuntivo 2008.

Congressi

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: dermatologia2009@gruppotriumph.it

internet: www.gruppotriumph.it

7-11 ottobre 2009

18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology

Berlin, Internationales Congress Centrum

Presidente: Thomas A. Luger

Segreteria organizzativa: MCI Deutschland GmbH

Markgrafenstr. 56, 10117 Berlin, Germany

tel: +49(0)3020454083; fax: +49(0)3020454085

e-mail: exhibition@EADVBerlin2009.com

internet: www.EADVBerlin2009.com

22-24 ottobre 2009

9° Congresso nazionale SIDAPA

Cervia (RA), Hotel Dante

Presidente: G. Gaddoni

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

30-31 gennaio 2010

Giornate di terapia in Dermatovenereologia

XIV Riunione

Catania, Excelsior Grand Hotel

Presidenti: A. Sapuppo, G. Micali

Segreteria organizzativa: La Duca Viaggi by LDV

Via Don Bosco 39, 98099 Taormina (ME)

tel: 0942625255; fax: 0942625256

e-mail: ldvta@lsv.it

Notizie amministrative

Abbonamenti 2009

Per l'Italia:

- Privati..... € 50,00
- Istituti, Enti, Biblioteche..... € 85,00

Per l'estero

- Privati, Istituti, Enti, Biblioteche..... € 100,00

L'abbonamento decorre da gennaio a dicembre. L'abbonato potrà far richiesta all'Editore di fascicoli non pervenuti o di quelli perduti per tardivo rinnovo dell'abbonamento; l'Editore corrisponderà le copie arretrate, senza alcuna spesa aggiuntiva, solo fino ad esaurimento delle scorte.

La rivista viene inviata gratuitamente a tutti i Soci SIDAPA in regola con la quota associativa annuale.

Richieste ed abbonamenti vanno inoltrati a Monte Meru S.r.l., via San Martino 20, 06081 Assisi (PG) Italia, indicando sempre, nella causale del versamento, la dicitura: Annali italiani di Dermatologia allergologica. Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti telefonare al +39.075.8197105.

L'abbonamento può essere regolarizzato a mezzo assegno circolare, assegno di conto corrente, vaglia postale, versamento su c/c postale n. 30700058, bonifico bancario presso il Credito Cooperativo Cassa Rurale ed Artigiana di Spello e Bettona - Filiale di Passaggio di Bettona, abi 8871, cab 38291, c/c 007010006177 intestato a Monte Meru S.r.l.

Privacy

L'Editore si impegna a gestire i dati personali degli abbonati e i Soci SIDAPA con la massima riservatezza, secondo quanto disposto ai sensi del

Dlgs 30 giugno 2003 n.196 e sue eventuali successive modifiche. In particolare, l'Editore si impegna a non cedere ad alcuno i dati trasmessi dagli abbonati e dai Soci SIDAPA e a non inviare loro proposte commerciali diverse da quella di rinnovo dell'abbonamento alla Rivista. Abbonati e Soci SIDAPA potranno in qualsiasi momento richiedere all'Editore la rettifica o la cancellazione dall'archivio. La cancellazione comporterà tuttavia l'impossibilità di procedere a nuovi invii della Rivista. Titolare del trattamento presso l'Editore è il Dott. Marco Fazion, coadiuvato quando necessario dalla responsabile, Valentina Baldini. Copia integrale del documento sulle procedure di privacy adottate da Monte Meru S.r.l. sarà disponibile, secondo quanto disposto dal Garante, per consultazione collettiva sul sito www.montemeru.it al link privacy.

Inserzioni pubblicitarie

Le richieste vanno indirizzate al Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica dell'Università degli studi di Perugia, sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, nella persona del Prof. Paolo Lisi (tel: 075.5783881; fax: 075.5783452).

Estratti

Gli eventuali estratti, oltre ai 20 gratuiti, debbono essere richiesti all'atto del rinvio delle bozze e pagati in contassegno 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

LINEA PITIREN



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



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