

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 63, NUMERO 3, SETTEMBRE-DICEMBRE 2009

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice

Annali italiani di Dermatologia allergologica

clinica e sperimentale

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

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



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

Direzione editoriale

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

Recensita in:

Faxon Finder,
Faxon XPRESS,
EMBASE / Excerpta Medica

Co-Direttori

Paolo Lisi (Perugia)
Luca Stingeni (Perugia)

Comitato editoriale

Augustín Alomar (Barcellona)
Giovanni Angelini (Bari)
Fabio Ayala (Napoli)
Bernd-Rüdiger Balda (Augsburg)
Giuseppe De Panfilis (Parma)
Margarida Gonçalves (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
nel dicembre 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

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 contrassegno sulla scorta della tariffa che l'Editore avrà preventivamente inviato all'Autore.

Per Enti, Istituti, Biblioteche, Ospedali, ASL è consentito il pagamento a ricevimento della fattura, ma dovrà essere inviato il relativo buono d'acquisto. Gli estratti verranno forniti dopo il saldo della fattura.

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

Contenuto

Rassegne

Sindrome orticaria-angioedema in eta' pediatrica <i>P. Lisi</i>	»	88
Omalizumab: un nuovo strumento terapeutico in dermatologia allergologica? <i>Nicoletta Cassano, Michelangelo Vestita e Gino Antonio Vena</i>	»	99

Articoli originali

Dermatite da contatto professionale da basilico <i>Rosella Gallo, Valentina Fausti, Konstantina Christana e Aurora Parodi</i>	»	110
--	---	-----

Casi clinici in breve

Il cellulare: una causa emergente di dermatite allergica da contatto <i>Monica Corazza, Sara Minghetti, Oriele Sarno, Michela Ricci, Stefania Zauli e Annarosa Virgili</i>	»	114
Un caso di pseudocromidrosi blu del dorso delle mani da coloranti per tessuti <i>Francesco Savoia, Michela Tabanelli, Roberto Bacchilega, Caterina Stinchi, Andrea Valenti e Giuseppe Gaddoni</i>	»	117
Criopanniculite da contatto con ghiaccio in una donna adulta <i>Gallo Rosella, Fausti Valentina, Rongioletti Franco e Parodi Aurora</i>	»	119

Proposte terapeutiche

Efficacia e tollerabilità di una crema liporestitutiva e lenitiva in pazienti con xerosi cutanea, dermatite atopica e eczema xerotico <i>Massimiliano Nino, Antonio Cristaudo, Katharina Hansel, Bernardetta Maresca, Maddalena Napolitano, Mirko Frasca, Marco Andrea Tomassini e Luca Stingeni</i>	»	123
---	---	-----

Notiziario	»	128
-------------------------	---	-----

Indice degli autori ed indice analitico del volume 63 (2009)	»	130
---	---	-----

Contents

Reviews

Urticaria-angioedema syndrome in pediatric age <i>P. Lisi</i>	»	88
Omalizumab: a novel therapeutic tool in allergological dermatology? <i>Nicoletta Cassano, Michelangelo Vestita and Gino Antonio Vena</i>	»	99

Original articles

Occupational protein contact dermatitis from basil <i>Rosella Gallo, Valentina Fausti, Konstantina Christana and Aurora Parodi</i>	»	110
---	---	-----

Case reports

Mobile phone: a modern cause of allergic contact dermatitis <i>Monica Corazza, Sara Minghetti, Oriele Sarno, Michela Ricci, Stefania Zauli and Annarosa Virgili</i>	»	114
Blu pseudochromhidrosis of the back of the hands from fabric dyes: a case report <i>Francesco Savoia, Michela Tabanelli, Roberto Bacchilega, Caterina Stinchi, Andrea Valenti and Giuseppe Gaddoni</i>	»	117
Contact panniculitis from ice in an adult woman <i>Gallo Rosella, Fausti Valentina, Rongioletti Franco and Parodi Aurora</i>	»	119

Therapeutics

Efficacy and tolerability of moisturizing and lenitive cream in patients with cutaneous xerosis, atopic dermatitis and xerotic eczema <i>Massimiliano Nino, Antonio Cristaudo, Katharina Hansel, Bernardetta Maresca, Maddalena Napolitano, Mirko Frasca, Marco Andrea Tomassini and Luca Stingeni</i>	»	123
---	---	-----

News and notices	»	128
-------------------------------	---	-----

Author index and subjects index of volume 63 (2009)	»	130
--	---	-----

Sindrome orticaria-angioedema in età pediatrica

Paolo Lisi

Riassunto. La sindrome orticaria-angioedema (SOA) è malattia infiammatoria della cute, molto comune, di facile diagnosi clinica ma di complesso inquadramento eziologico. Di questa sono stati presi in rassegna solo gli aspetti clinici, eziologici, gestionali e terapeutici che differenziano la SOA dell'età pediatrica da quella che si osserva nelle altre epoche della vita. La SOA è stata segnalata nel 2,1-6,7% dei soggetti al di sotto dei 18 anni, ma è rara nei bambini di età inferiore ai 5 anni ed è eccezionale nei primi 6 mesi di vita. È più frequente negli atopici. Nelle SOA acute, specie di neonati e infanti, i pomfi possono essere emorragici al centro o sormontati da bolla, ma spesso hanno aspetto figurato o anulato. Il prurito è spesso assente. Non debbono essere sottovalutati, anche se rari, l'angioedema degli arti inferiori, sovente segnaletico di angioedema ereditario da carenza di C₁-esterasi, e alcune sindromi autoinfiammatorie ereditarie. Le infezioni, gli alimenti e i farmaci rappresentano le cause più frequenti di SOA acuta. In quella cronica l'eziologia è precisabile solo nel 20-30% dei casi: a volte è associata ad artrite reumatoide giovanile, lupus eritematoso, febbre reumatica acuta, epatite virale. L'esecuzione di indagini ematochimiche e strumentali per tentare di precisare l'eziologia della SOA non deve essere preconstituita, ma guidata dai dati clinico-anamnestici. L'eliminazione della causa (quando possibile), la dieta ipoallergenica, la non assunzione di farmaci istaminoliberatori (quali acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei) deve affiancare la somministrazione sistemica di farmaci sintomatici, quali antistaminici, corticosteroidi e adrenalina.

Parole chiave: orticaria, angioedema, età pediatrica, gestione, terapia.

Summary. *Urticaria-angioedema syndrome in pediatric age.* Urticaria-angioedema syndrome (UAS) is a very common inflammatory skin disease. Its clinical diagnosis is easy, but the identification of aetiological factors is often difficult. In this review only the clinical, aetiological, management and therapeutic aspects which differ pediatric UAS from those of the other periods of life have been examined. UAS has been reported in 2.1-6.7% of subjects under 18 years, but it is rare in children under 5 years and very uncommon during first 6 months of life. It is more frequent in atopics. In acute UAS and especially in those observed in newborns and infants, wheals may be haemorrhagic or bullous in the center, but often they have polycyclic, geographical or ring-shaped patterns. Itching is often absent. Angioedema of lower limbs, which is typical of hereditary angioedema caused by the deficiency of C₁-esterase inhibitor and some other rare hereditary autoinflammatory syndromes have to be considered. Infections, food and drugs are the most common causes of acute UAS. In chronic UAS the aetiology is documented in only 20-30% of the cases. Sometimes it is associated with juvenile rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, acute rheumatic fever, and viral hepatitis. There are no specific markers for UAS, so it is not possible to give a standard list of haematochemical and instrumental exams to define the aetiology. Their performance must be guided by clinical and anamnestic data. The removal of causative agent (when it is possible), hypoallergenic diet, the avoidance of histamine releasing drugs use (such as acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) have to be associated to the systemic administration of symptomatic drugs (antihistamines, corticosteroids and adrenaline).

Key words: urticaria, angioedema, pediatric age, management, therapy.

Introduzione

L'orticaria è un'eruzione infiammatoria della cute, monomorfa, caratterizzata dal pomfo, molto

comune, di facile diagnosi clinica ma di complesso inquadramento eziologico. Il pomfo, tuttavia, non ne costituisce la lesione patognomonica, almeno nell'accezione vera del termine.

Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia.

Prof. Paolo Lisi, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Polo ospedaliero-universitario di Santa Maria della Misericordia, Sant'Andrea delle Fratte, 06156 Perugia (e-mail: plisi@unipg.it).

Parte della rassegna è stata oggetto di lezione al IX Corso di aggiornamento SIdEMaST "Dermatologia pediatrica e Malattie a trasmissione sessuale", Viareggio 9-13 marzo 2009.

Accettato per la pubblicazione il 31 luglio 2009.

Al pari degli adulti, nel 40% circa dei bambini l'orticaria si accompagna ad angioedema¹, che si manifesta con un edema improvviso, asimmetrico, profondo e pertanto aflegmasico della cute e/o delle mucose (figura 1), non improntabile, non pruriginoso, a volte dolente specie quando localizzato in zone cutanee poco estensibili come quelle che sovrastano le articolazioni o quelle palmo-plantari, a volte preceduto da senso di tensione e/o parestesie. Persiste per 24-72 ore e può mettere a repentaglio, anche se non frequentemente, la vita dei pazienti quando sfocia nell'anafilassi o causa disturbi respiratori. L'angioedema, al pari di quanto si verifica negli adulti, si localizza in prevalenza a palpebre, labbra, guance, ma anche a mani, piedi, genitali esterni e intestino.

Sia il pomfo che l'angioedema sono dovuti a edema più o meno esteso e profondo della cute, delle semimucose e/o delle mucose, conseguente a vasodilatazione e a successivo aumento della permeabilità dei capillari e delle venule post-capillari (figura 2), per liberazione



Figura 1 - Angioedema delle palpebre da amoxicillina.

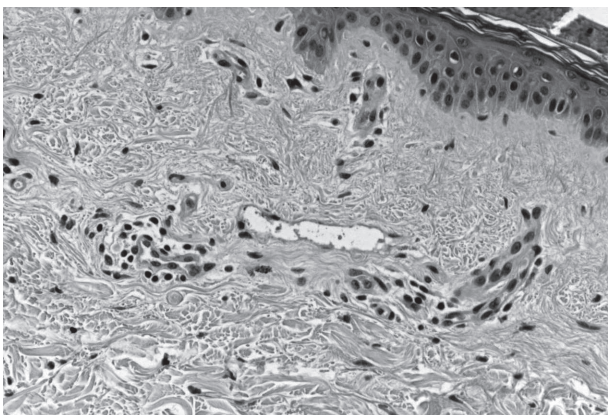


Figura 2 - Esame istologico di pomfo recente: dilatazione dei vasi e edema del derma superficiale, infiltrato linfomonocitario perivasale (ematossilina-eosina, 20x).

di amine vasoattive da parte, soprattutto, dei mastociti dermici.

La sindrome orticaria-angioedema (SOA) è malattia insidiosa, specie in età pediatrica. In questa rassegna, però, sono stati presi in esame solo gli aspetti clinici, eziologici, gestionali e terapeutici che differenziano la SOA dell'età pediatrica da quella che si osserva nelle altre epoche della vita.

Epidemiologia

La SOA è malattia molto comune: si ritiene, infatti, che il 20% circa della popolazione generale abbia presentato un episodio di orticaria almeno una volta nel corso della vita. La SOA, tuttavia, è nettamente meno comune nei soggetti al di sotto dei 18 anni, anche se non è facile precisarne la reale frequenza che verosimilmente è sottostimata in quanto non di rado la sintomatologia è di breve durata e pertanto sfugge all'osservazione degli specialisti che, per di più, sono di diversa estrazione culturale trattandosi di dermatologi, medici del pronto soccorso e pediatri. La sua prevalenza oscillerebbe tra il 2,1% e il 6,7%² e sembrerebbe condizionata dalla costituzione atopica (4,5-16,3%)³, ma non dal sesso, a differenza degli adulti nei quali è più comune nelle donne. La SOA, comunque, è rara nei bambini di età inferiore ai 5 anni ed è eccezionale nei primi 6 mesi di vita^{4,5}.

Classificazione

La classificazione delle SOA che riteniamo più utile, specie da un punto di vista pratico, è quella che si basa sui dati clinici piuttosto che su quelli eziologici e/o patogenetici. Secondo le Linee guida per la valutazione e la gestione dell'orticaria negli adulti e nei bambini proposte da British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee⁶ nel 2007, accanto alla SOA comune, distinta sulla base della durata delle lesioni (< o > 6 settimane) in acuta e cronica e quest'ultima, a sua volta, in continua e ricorrente (o intermittente o episodica) sulla base della frequenza delle lesioni, sono state individuate le varianti riportate nella tabella I.

Tabella I - Classificazione della sindrome orticaria-angioedema (SOA)⁶.

SOA comune: acuta	
cronica	: continua
	ricorrente
Orticarie fisiche	
Angioedema senza pomfi	
Orticaria da contatto	
Orticaria-vasculite	
Sindromi autoinfiammatorie	

Orticarie fisiche: sono accomunate dal fatto che le lesioni sono riproducibili e che si estrinsecano solo nella sede di applicazione degli stimoli fisici; questi possono essere di natura meccanica (pressione, sfregamento, vibrazione), termica (temperatura corporea, freddo, caldo) o varia (sole, sforzo). Noi, al pari di altri, pensiamo che l'orticaria acquagenica non debba essere inclusa tra le orticarie fisiche ma tra quelle da contatto e che pertanto non abbia un'autonomia nosologica. I pomfi delle orticarie fisiche hanno caratteristicamente durata breve, persistendo meno di un'ora, salvo nell'orticaria da pressione ritardata, le cui lesioni compaiono dopo 2-6 ore dall'evento scatenante e iniziano a svanire dopo 48 ore.

Angioedema senza pomfi: viene distinto in idiopatico, farmaco-indotto e da carenza dell'inibitore dell'esterasi della prima frazione del complemento (C₁-esterasi) (vedi pagine successive).

Orticaria da contatto: è causata dal contatto della cute o delle mucose con sostanze esogene che inducono la comparsa di lesioni per lo più localizzate nella sede di contatto, ma a volte anche diffuse e/o associate a manifestazioni sistemiche. Tra le orticarie da contatto sono da includere anche la sindrome orale allergica e l'anafilassi da proteine del lattice.

Orticaria-vasculite: accanto ai classici pomfi di durata superiore alle 24 ore, a volte purpurici, risolvibili con esito maculoso brunastro, si possono osservare lesioni polimorfosimili e/o vescico-bollose a contenuto sieroso o più spesso, specie nei piccoli bambini, siero-ematico. Nella metà circa dei casi le manifestazioni cutanee si accompagnano a un corteo sintomatologico sistemico più o meno imponente, con febbre e coinvolgimento soprattutto di articolazioni (artralgie, artrite delle piccole articolazioni), reni (glomerulonefrite) e apparato respiratorio (edema laringeo, pleurite). In questi casi diviene dirimente l'esecuzione di

una biopsia cutanea effettuata su di un pomfo recente; questa consente di evidenziare edema del derma papillare e degli endoteli delle venule post-capillari e i segni della vasculite leucocitoclasica, caratterizzata da necrosi fibrinoide della parete vasale, infiltrato perivasale di granulociti neutrofili con qualche emazia, leucocitoclasia (la cosiddetta polvere nucleare da frammentazione nucleare) (figura 3).

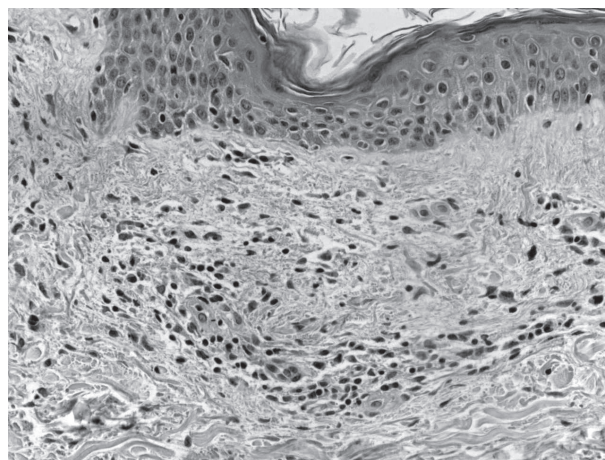


Figura 3 - Esame istologico di pomfo recente in paziente con orticaria-vasculite: granulociti neutrofili, qualche emazia e polvere nucleare intorno ai vasi del derma papillare, cellule endoteliali edematose (ematossilina-eosina, 20x).

Sindromi autoinfiammatorie ereditarie: in queste l'orticaria si accompagna a febbre, malessere generale e altre manifestazioni che caratterizzano il fenotipo della malattia (come l'amiloidosi renale e la sordità neurosensoriale nella sindrome di Muckle-Wells).

Frequenza delle varianti di SOA

Non è facile precisarla ma la SOA nei bambini, a differenza degli adulti, è più spesso acuta, cronicizzandosi solo nel 20-30% dei casi⁷. Tra le orticarie fisiche, quella dermografica o factitia è la più frequente. Questa, nei bambini più piccoli, ha decorso acuto perdurando 2-4 settimane, mentre in quelli più grandi, al pari degli adulti, assume sovente andamento cronico.

Diversa sembrerebbe essere pure l'epoca di esordio delle orticarie fisiche, in quanto quella da freddo comparirebbe in età infantile, a differenza dell'orticaria colinergica e di quella acquagenica, osservabili soprattutto durante l'adolescenza; l'orticaria-vasculite, invece, è eccezionale prima della pubertà⁸.

Diagnosi

Criteria clinici

Sindrome orticaria-angioedema comune

La diagnosi di SOA è eminentemente clinica e, nella gran maggioranza dei casi, non pone problemi. Le manifestazioni cutanee non differiscono da quelle degli adulti, anche se alcuni aspetti morfologici sembrerebbero essere più peculiari dell'età pediatrica. Nelle SOA acute, specie di neonati e infanti, i pomfi possono essere emorragici al centro o essere sormontati da bolla, soprattutto quando localizzati alle estremità^{4,9}. Non di rado, però, hanno aspetto figurato e soprattutto anulato per estensione centrifuga delle lesioni. Queste spesso risolvono con esito maculoso ipercromico da stravasamento ematico.

Merita di essere pure ricordato che il prurito, specie nei bambini, è talora assente, mentre in corso di angioedema, quando localizzato alle mani e ai piedi, può coesistere dolore in corrispondenza delle articolazioni. Peculiarità dell'età pediatrica, infine, è l'orticaria da contatto con alimenti, che è caratterizzata da pomfi e/o angioedema localizzati alla regione periorale e che è quasi esclusiva dei bambini atopici.

Nel passato è stata a lungo dibattuta la questione se la morfologia clinica delle lesioni consentisse di prospettare l'eziologia della SOA. La risposta attuale è in prevalenza negativa, anche se noi riteniamo che anche nei bambini/adolescenti i pomfi di grandi dimensioni, fortemente eritematosi ed edematosi, più o meno figurati, con tendenza all'estensione centrifuga e intensamente pruriginosi siano più spesso indicativi di un'eziologia medicamentosa. L'aspetto clinico di alcune orticarie fisiche è inoltre peculiare. Quello lineare e quello a buccia d'arancia della superficie del pomfo sono infatti indicativi, rispettivamente, di orticaria dermatografica da sfregamento e di orticaria da pressione ritardata. Nell'orticaria colinergica, invece, si osservano pomfi di piccole dimensioni (2-4 mm di diametro) e fortemente edematosi (e per questo motivo definiti papulosi), biancastri con alone rosso-violaceo, fugaci, localizzati in prevalenza sulla metà superiore del tronco e sulle parti prossimali degli arti, tipicamente assenti durante le ore notturne, quasi sempre dovuti ad aumento della temperatura corporea

da esercizio fisico, bagni caldi, saune, ingestione di cibi speziati, bevande alcoliche, bevande calde, stress emozionali. Le lesioni dell'orticaria colinergica, specie quando associate ad ampie chiazze eritemato-violacee, si possono riscontrare nell'anafilassi da sforzo che anche negli adolescenti è indotta dall'esercizio fisico, soprattutto quando questo è preceduto dall'ingestione di un alimento.

Angioedema ereditario da carenza di C₁-esterasi

È una rara malattia autosomica dominante (1 su 50.000 persone), di cui sono note due varianti fenotipiche: il tipo 1, nettamente più frequente (85% dei casi) è caratterizzato da bassi livelli plasmatici di C₁-inibitore, sia antigenici che funzionali; il tipo 2, invece, è contraddistinto da marcata riduzione dell'attività funzionale di C₁-inibitore e da livelli antigenici normali o aumentati¹⁰. In entrambi i tipi, il deficit è conseguente a delezione, duplicazione o mutazione del gene del complemento presente nella subregione 1,2-q13 del cromosoma 11¹¹.

La diagnosi di angioedema ereditario non è facile, specie all'esordio che nel 50% dei casi si verifica nella prima decade della vita e nel 35% durante la seconda^{10,11}. Il decorso è ingravescente: gli attacchi, inizialmente sporadici, divengono poi più frequenti e più gravi dopo la pubertà e, soprattutto, nell'età adulta.

La sintomatologia in fase iniziale è spesso sfumata. L'angioedema sottocutaneo, quasi sempre presente, coinvolge soprattutto le estremità (nel 45% dei casi), ma può localizzarsi anche al volto, al collo, ai genitali e al tronco. Nella metà circa dei pazienti si associa edema del tratto gastro-enterico che si estrinseca con dolori addominali acuti e diffusi di tipo colico, con vomito e, meno spesso, diarrea; in una percentuale nettamente minore di soggetti (0,9%) si verifica anche coinvolgimento del faringe e della laringe, denunciato dalla comparsa di raucedine, stridore, dispnea, disfagia, soffocamento¹²⁻¹⁷.

Sindromi autoinfiammatorie ereditarie

Si tratta di patologie molto rare, spesso famigliari, sovente trasmesse con carattere autosomico dominante. La loro classificazione è riportata nella tabella II.

Angioedema vibratorio famigliare: è caratterizzato da manifestazioni eritemato-edematose, prevalentemente localizzate nelle aree cutanee sottoposte a stimoli vibratorii, estrinsecanti

in età adolescenziale e soprattutto adulta dopo la guida di motorini o motociclette, dopo massaggi, etc.

Tabella II - Classificazione delle orticarie e degli angioedemi ereditari.

Angioedema ereditario da carenza di C ₁ -esterasi
Angioedema vibratorio familiare
Orticaria da caldo localizzata familiare ritardata
Orticaria da freddo familiare
Sindrome di Muckle-Weels
Sindrome CINCA
Orticaria solare in corso di protoporfiria eritropoietica
Angioedema da carenza dell'inibitore C _{3b}
Angioedema da carenza di carbossipeptidasi-N

Orticaria da caldo localizzata familiare ritardata: si osservano pomfi raggruppati al centro di ampie aree eritemato-edematose, che insorgono dopo 60-90 minuti nella sede di contatto con una superficie calda, avente temperatura superiore a quella corporea.

Orticaria da freddo familiare: insorge nei primi mesi di vita ed è scatenata solo dall'esposizione all'aria fredda; il contatto con acqua o oggetti freddi, infatti, non innesca la sintomatologia che è di tipo eritemato-maculo-papuloso. Questa, nella variante "sistemica immediata", è diffusa, ha insorgenza rapida (dopo 30 minuti-3 ore dallo stimolo) ed è spesso accompagnata da sintomi sistemici quali cefalea, artralgie, brividi, febbre, leucocitosi ematica; nella variante "localizzata ritardata", invece, le manifestazioni cutanee sono circoscritte, tardive (9-18 ore dall'esposizione scatenante), non associate a sintomatologia generale. In entrambe, le manifestazioni scompaiono dopo 24-48 ore.

Sindrome di Muckle-Wells: l'orticaria, ad andamento recidivante e a esordio in età adolescenziale, è associata a febbre, artralgie, sordità di percezione e nefrosi da accumulo di amiloide¹⁸.

Sindrome CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome): anche in questa sindrome, a esordio infantile, sono presenti orticaria e sordità, che però si accompagnano ad artrite infiammatoria con distribuzione simmetrica e a manifestazioni neurologiche (in particolare, una meningite cronica asettica)¹⁹. Di questi soggetti è pure tipico l'aspetto fenotipico, caratterizzato da facies dismorfica, estremità corte e progressivo ritardo di crescita.

Orticaria solare in corso di protoporfiria

eritropoietica: l'anemia emolitica da deficit di ferrochelatasi e la fotosensibilità caratterizzata da eritema, edema e dolore urente, compaiono sin dai primi anni di vita, pochi minuti dopo l'esposizione al sole; peculiare è l'eritrodenzia, svelabile con l'esposizione alla luce ultravioletta (405 nm).

Diagnosi differenziale

La diagnosi clinica di SOA, come è già stato sottolineato, è in genere agevole e pertanto il numero delle malattie cutanee e sistemiche che possono entrare in diagnosi differenziale è piuttosto contenuto e per di più limitato ad alcune fasi delle stesse. Tra queste viene spesso riportata la cosiddetta orticaria pigmentosa che in genere non pone problemi diagnostici, anche perché in questa variante di mastocitosi cutanea si osservano macule bruno-giallastre o bruno-rossastre, di piccole dimensioni, in numero molto vario, che quando sfregate si orticano e si circondano di un alone eritematoso (segno di Darier). In sede di compressione o di frizione, tuttavia, si possono osservare pomfi.

Le lesioni dello strofalo, più noto nel mondo anglosassone come orticaria papulosa, possono richiamare, in fase di esordio, quelle dell'orticaria colinergica, ma sono meno diffuse e soprattutto più persistenti; poi divengono più corpose, quasi papulose e spesso sono centrate da una piccola vescicola a contenuto sieroso. Sono causate quasi esclusivamente dagli acari cosiddetti minori, quali *Glycyphagus domesticus*, *Pyemotes ventricosus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Thyrophagus putrescentiae*. Il prurito è molto intenso.

Anche la dermatite erpetiforme, in fase di esordio, può mimare l'orticaria, ma le lesioni eritemato-edemato-papulose orticarioidi, spesso intensamente pruriginose, hanno distribuzione simmetrica su gomiti, ginocchia, glutei, regioni scapolari e sacrale; la successiva comparsa di vescicole a disposizione erpetiforme, i reperti istologici e quelli in immunofluorescenza diretta, il riscontro di sensibilizzazione al glutine sono dirimenti.

L'orticaria dermatografica vera o dermatografismo sintomatico deve essere distinto dal dermatografismo semplice, in cui le strie pomfoidi in sede di sfregamento non si accompagnano a prurito. La condizione, che nella metà circa dei

casi compare nei primi anni di vita e persiste per anni e a volte per tutta la vita, non si associa ad atopia. E' condizione verosimilmente costituzionale.

Pure la sindrome di Melkersson-Rosenthal e la cheilite granulomatosa di Miescher possono entrare in diagnosi differenziale con l'angioedema, anche se entrambe sono molto rare in età pediatrica. La prima è caratterizzata da edema flogistico ricorrente di labbra, guance, palpebre, fronte e/o palato, che si accompagna a paralisi ricorrente del nervo facciale, in genere unilaterale e di tipo periferico, e a lingua plicata; nella seconda si verificano episodi ricorrenti di edema più o meno flogistico delle labbra, che portano a macrocheilite, specie del labbro superiore.

Infine, alcune malattie sistemiche, quali ipotiroidismo, coma mixedematoso, sindrome della vena cava superiore, tumori di testa e collo, linfomi, possono richiamare l'angioedema, causando edema aflegmasico, non improntabile, più o meno diffuso del volto, che però è in genere persistente e progressivo. La diagnosi differenziale è più agevole nei casi in cui l'edema è di tipo francamente flogistico, come si può verificare in corso di dermatite da contatto acuta delle palpebre, erisipela del volto, dermatomiosite.

Tabella III - *Malattie cutanee e sistemiche che possono entrare, specie in alcune fasi delle stesse, in diagnosi differenziale con l'orticaria e l'angioedema.*

Patologie orticarioidi

Orticaria pigmentosa o mastocitosi maculosa
Strofulo o orticaria papulosa
Dermatite erpetiforme
Dermografismo semplice

Patologie angioedema-simili

Sindrome di Melkersson-Rosenthal
Cheilite granulomatosa di Miescher
Ipotiroidismo, coma mixedematoso, sindrome della vena cava superiore, tumori di testa e collo, linfomi
Dermatite da contatto acuta delle palpebre, erisipela, dermatomiosite

Eziologia

Al pari di quanto si verifica negli adulti, anche in età pediatrica non è facile identificare l'agente eziologico della SOA (tabella IV), nonostante la minore incidenza della forma cronica. In questa ultima l'eziologia è precisabile solo nel 17-21% dei soggetti^{20,21}.

Le infezioni sembrano rappresentare la causa più comune di SOA nei bambini e in par-

ticolare di SOA acuta, anche se non è sempre agevole precisarne la rilevanza clinica. Sono implicate soprattutto le infezioni, sia virali che batteriche, delle prime vie aeree respiratorie e quelle dell'apparato gastro-intestinale. Queste, tuttavia, hanno valore eziologico solo quando concomitanti o presenti nelle 2 settimane antecedenti o in quella che segue l'esordio della sintomatologia cutanea²². Gli adenovirus, i virus influenzali, il virus della mononucleosi infettiva e dell'epatite A e B, gli enterovirus e *Streptococcus pyogenes* sono gli agenti biotici più spesso implicati. Minore importanza, invece, viene oggi attribuita a miceti (*Candida albicans*), protozoi e parassiti intestinali (*Giardia lamblia*, *Entamoeba coli*, *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Tenia solium*, *Tenia marginata*)²³, almeno nei bambini europei e nord-americani.

Gli alimenti sono frequenti fattori causali di SOA, soprattutto di quella acuta e nei bambini atopici²⁴; il loro ruolo, tuttavia, è stato in parte ridimensionato negli ultimi anni. Gli alimenti implicati, ovviamente, variano in rapporto all'età del soggetto: il latte nei neonati, le uova, il latte e il pesce nel secondo anno di vita; successivamente l'elenco si amplia con arachidi, legumi, soia e alcuni frutti^{4,9,25-28}. Nei bambini/adolescenti allergici alle proteine del latte non deve essere sottovalutata la possibile allergia crociata tra queste e alcuni alimenti, quali kiwi, avocado, banana, castagna, patata²⁹. Scarsamente rilevante è il valore eziologico di additivi alimentari (conservanti e coloranti), anche nella SOA cronica.

Di non facile valutazione le SOA indotte da farmaci, il cui ruolo eziologico è sicuramente sopravvalutato in età pediatrica, anche perché nella gran maggioranza dei casi si tratta di una reazione di coincidenza (la "coincidental reaction" degli anglosassoni), molto spesso di natura biotica (virale o batterica). Questa nostra opinione, del resto, sembra essere suffragata dai risultati di due studi che hanno rispettivamente documentato che solo il 10% dei bambini ritenuti allergici ai beta-lattamici aveva test cutanei e/o RAST positivi³⁰ e che nel 90% dei bambini con test negativi la reintroduzione del farmaco non causava orticaria³¹.

La SOA da farmaci in età pediatrica è per lo più causata da beta-lattamici, ma anche da sulfonamidi, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e tetracicline. Possibile,

Tabella IV - Cause più comuni di sindrome orticaria-angioedema (SOA).

SOA acuta	SOA cronica
Infezioni da batteri e virus (miceti, protozoi, parassiti intestinali)	<i>Ricorrente</i> Fattori fisici Traumi, stress, infezioni, medicinali (angioedema ereditario da carenza di C ₁ -esterasi)
Alimenti	<i>Continua</i> Artrite reumatoide giovanile (malattia di Still)
Farmaci	Lupus eritematoso
Lattice	Febbre reumatica
Punture d'imenotteri	Epatite virale
Pollini e inalanti	Morbo celiaco (?)

sebbene non molto frequente, l'angioedema da ACE-inibitori, ovviamente condizionato dall'uso limitato di tali farmaci in questa epoca della vita.

Le reazioni avverse ai FANS sono divenute più frequenti negli ultimi anni, verosimilmente in relazione a un impiego sempre più diffuso di questi preparati farmaceutici. La SOA da FANS, inoltre, sembra essere più frequente nei bambini che soffrono di asma allergico³² ed essere condizionata dalla modalità di somministrazione³³. In uno studio retrospettivo³² condotto su 1.007 bambini asmatici, infatti, è emerso che l'angioedema facciale da FANS era stato osservato nel 4,1% dei pazienti ed era più frequente nei soggetti di età compresa tra 16 e 21 anni (21%) rispetto a quelli di età inferiore ai 5 anni (2%). In un ampio studio di coorte³³, per di più, è stato riscontrato che le manifestazioni cutaneo-mucose avevano incidenza maggiore nei pazienti che assumevano i FANS in modo intermittente (3,6%) rispetto a quelli in trattamento cronico (1,1%). Acido acetilsalicilico, pirazoloni e FANS, infine, possono indurre riacutizzazione della sintomatologia nei soggetti affetti da orticaria cronica.

Tra le altre possibili cause di orticaria acuta nei bambini, sebbene con frequenza nettamente inferiore, il lattice e le punture d'imenotteri (api, vespe, calabroni) che causano pomfi più o meno estesi in sede di contatto o d'inoculo, ma anche diffusi e a volte associati ad angioedema o, nei casi più gravi, ad anafilassi; ancor più rara la SOA da inalanti, che è osservata quasi esclusivamente negli atopici e che in genere si accompagna a rino-congiuntivite e/o asma.

La SOA cronica ricorrente è da ricondurre in prevalenza ai fattori fisici già richiamati, mentre l'angioedema ereditario da carenza di C₁-esterasi è scatenato da fattori vari, quali

traumatismi, stress, infezioni e medicinali (ACE-inibitori).

La SOA cronica continua, infine, può essere associata a malattie sistemiche, ma nel 70-80% dei casi rimane idiopatica. Tra le malattie sistemiche con possibile ruolo eziologico ricorderemo l'artrite reumatoide giovanile o malattia di Still, in cui le lesioni cutanee possono precedere i segni tipici della malattia⁴. Queste, presenti nel 25-50% dei casi, hanno morfologia pomfoidi, ma non sono fugaci né pruriginose; per lo più insorgono di sera e in concomitanza con le puntate febbrili. Costanti sono le artralgie; meno frequenti la linfadenomegalia e la splenomegalia.

La SOA può essere riscontrata nel 7-23% dei bambini/adolescenti affetti da lupus eritematoso sistemico e nel 10% di quelli con febbre reumatica⁴; avrebbe inoltre prevalenza maggiore nei soggetti affetti da morbo celiaco³⁴. Quando associata a febbre e artralgie, la SOA può essere manifestazione di esordio di un'epatite virale; le infezioni focali³⁵ e la candidiasi intestinale³⁶, invece, non sembrerebbero avere rilevanza.

Indagini diagnostiche di laboratorio

Molto si è discusso e tuttora si discute sull'opportunità o meno di eseguire indagini diagnostiche di laboratorio nei pazienti con SOA, sia in età adulta che in età pediatrica.

Nelle linee guida proposte dalla British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee⁶ si legge che "la diagnosi di orticaria è principalmente clinica". E' questa un'opinione condivisibile e del resto al momento è l'opinione prevalente³⁷, per cui secondo noi la richiesta delle indagini ematochimiche e strumentali non dovrebbe essere

precostituita, ma dovrebbe essere guidata dalla storia clinica del paziente e dai reperti riscontrati all'esame obiettivo clinico generale. Tale modalità di gestione acquisisce ancor maggior peso nei casi di SOA acuta, nei quali è più facile precisare l'eziologia, come abbiamo avuto modo di ricordare.

Nei pazienti con SOA acuta in cui si sospetti il ruolo causale di un agente biotico (virale, batterico o parassitario) sarà opportuno eseguire gli accertamenti mostrati nella tabella V effettuando, ovviamente, quelli più pertinenti sulla base dei dati clinico-anamnestici.

Per documentare invece l'eventuale ruolo causale di un allergene (alimenti, farmaci, lattice, imenotteri, pollini/inalanti) e se il paziente non è già stato trattato con antistaminici e/o corticosteroidi, si effettuerà il dosaggio delle IgE sieriche totali e di quelle specifiche, mentre i test cutanei allergodiagnostici e l'eventuale test di scatenamento orale dovranno essere programmati dopo 20-30 giorni dal termine della terapia sintomatica praticata. E' necessario ricordare, tuttavia, che livelli sierici elevati di IgE e/o il riscontro di IgE specifiche non sono sempre indicativi della causa, ma documentando semplicemente una costituzione atopica del paziente.

In considerazione del fatto che nei pazienti con SOA cronica l'anamnesi è spesso meno rilevante, è indicato eseguire, oltre agli esami ematochimici routinari, quelli in grado di documentare un'eventuale connettivite autoimmune o un morbo celiaco (tabella V). La biopsia cutanea, invece, è indicata solo nei casi in cui sia

sospettata un'orticaria-vasculite.

Nei bambini/adolescenti con verosimile angioedema ereditario da carenza di C₁-esterasi (tabella VI) è necessario dosare l'inibitore di C₁-esterasi, C₄ e C_{1q}: l'inibitore di C₁-esterasi, infatti, risulta diminuito solo nei soggetti con angioedema di tipo I, mentre la diminuzione di C₄ e i valori di C_{1q} nel range della norma sono comuni a entrambi i tipi. La diminuzione di C_{1q}, invece, è indicativa di angioedema acquisito che, a differenza del precedente, non ha storia familiare positiva e compare in genere dopo la quarta decade della vita.

Patogenesi

La patogenesi della SOA è solo in parte condizionata dall'età del soggetto. La SOA dei bambini e quella degli adulti, infatti, hanno in comune i mediatori chimici vasoattivi e i meccanismi patogenetici.

I mediatori chimici vasoattivi possono essere preformati o neoformati e avere origine cellulare (mastociti dermici, basofili, piastrine, eosinofili) o plasmatica. La gran maggioranza dei mediatori, tuttavia, deriva dall'attivazione dei mastociti dermici e dei basofili circolanti, a cui segue degranulazione cellulare, ma anche sintesi di citochine e chemochine, responsabili del reclutamento delle cellule ematiche nel derma, e sintesi di leucotrieni e prostaglandine a partire dall'acido arachidonico, responsabili dell'infiammazione locale.

Tabella V - Indagini ematochimiche e strumentali eseguibili in pazienti affetti da sindrome orticaria-angioedema (SOA) sulla base dei dati clinico-anamnestici.

SOA acuta

Se sospettata eziologia biotica:

profilo ematologico, VES, PCR, TAS, funzionalità epatica e renale, esame urine
indagini virologiche anticorpali, marker per epatite A e B
esami culturali per batteri e miceti da tonsille, faringe, naso, urine, feci, regione ano-genitale, esame parassitologico delle feci
Rx torace e seni paranasali

Se sospettata eziologia allergica:

dosaggio IgE sieriche totali e specifiche
prick test, patch test, test di scatenamento orale

SOA cronica

Esami ematochimici routinari (profilo ematologico e biochimico, VES)
Esami per connettiviti autoimmuni (reuma test, autoanticorpi organo- e non organo-specifici, elettroforesi proteica, fattori del complemento, immunocomplessi circolanti, latticodeidrogenasi, immunoglobuline, ...)
Esami per morbo celiaco (anticorpi anti gliadina, antiendomizio, antitransglutaminasi)
Biopsia cutanea (se sospettata orticaria-vasculite)

Angioedema ereditario da carenza di C₁-esterasi

Dosaggio di inibitore C₁-esterasi, C_{1q} e C₄

Tabella VI - Quando sospettare l'angioedema ereditario da carenza di C1-esterasi in un bambino/adolescente¹⁷.

In soggetti con:

angioedema ricorrente senza orticaria e non responsivo ad antistaminici e corticosteroidi
 dolori addominali ricorrenti senza causa apparente
 storia familiare di angioedema
 storia familiare di carenza di C₁-inibitore
 angioedema in presenza di bassi livelli di C₄

La degranolazione dei mastociti e dei basofili determina la liberazione dei mediatori preformati, dei quali i principali sono l'istamina e alcune proteasi neutre (in particolare, triptasi e chimasi). La prima agisce su vari recettori, quali quelli H₁ delle cellule endoteliali inducendo vasodilatazione e aumento della vasopermeabilizzazione con essudazione di plasma, quelli delle cellule muscolari lisce dei bronchi e del tratto gastrointestinale con conseguente contrazione delle stesse, e quelli delle terminazioni nervose sensoriali provocando prurito e rilascio di sostanza P ad azione vasodilatatrice. Il ruolo delle proteasi neutre nella patogenesi dell'orticaria, invece, è da correlare al fatto che sono in grado di scindere C₃ nei frammenti C_{3a} e C_{3b}. Il primo di questi è un'anafilossina che si lega alla membrana del mastociti e ne determina la degranolazione.

Durante la degranolazione dei mastociti sono pure liberati mediatori neoformati, per lo più derivanti dalla metabolizzazione dell'acido arachidonico (PGD₂, LTC₄, trombossani A₂ e B₂, PAF) e citochine (IL-4, IL-8, TNF- α).

Nel corso della SOA possono intervenire anche mediatori non-mastocitari di origine sierica, quali alcuni fattori di attivazione del complemento (anafilossine C_{3a} e C_{5a}) e bradichinina, così come i neurotrasmettitori (acetilcolina, VIP, sostanza P).

Al pari di quanto si verifica in altre epoche della vita, la patogenesi della SOA può essere di natura immunitaria e pertanto mediata da reagine di classe IgE o IgG₄ (tipo I), da immunocomplessi (tipo III) o, meno spesso che negli adulti, da autoanticorpi contro il recettore ad alta affinità per le IgE (Fc ϵ RI) o contro la porzione C ϵ 2-4 delle IgE (tipo autoimmune). Se di natura extra-immunitaria, le manifestazioni cliniche sono da imputare ad attivazione diretta dei mastociti, ad attivazione diretta del complemento, ad alterazioni del metabolismo dell'acido arachidonico o, meno spesso che negli adulti, a inibizione degli enzimi preposti alla degradazione delle chinine.

Terapia

L'armamentario farmacologico per la terapia della SOA in età pediatrica è sovrapponibile a quello disponibile per gli adulti, anche se è un po' meno ricco. L'eliminazione della causa, l'adozione di una dieta a basso contenuto di istamina, alimenti istaminoliberatori e additivi, la non assunzione di farmaci istaminoliberatori (quali acido acetilsalicilico e FANS) rappresentano, rispettivamente, l'obiettivo primario e un supporto terapeutico utile per contenere tre dei fattori che più comunemente aggravano il decorso delle manifestazioni e ne favoriscono la cronicizzazione. La terapia, tuttavia, è molto spesso solo sintomatica e per lo più si avvale della somministrazione sistemica di antistaminici e, in situazioni particolari, di corticosteroidi e di adrenalina.

Gli antistaminici (denominati nel passato anche come antagonisti dei recettori H₁) costituiscono la pietra miliare dell'approccio terapeutico della SOA, anche se la loro prescrivibilità e la loro posologia variano in rapporto all'età dei soggetti pediatrici (tabella VII). Nei primi 12 mesi di vita è utilizzabile solo dimetindene maleato, mentre nel secondo anno di vita sono somministrabili pure cetirizina cloridrato, desloratadina, idroxizina cloridrato e oxatamide. Desclorfeniramina maleato, fexofenadina, mizolastina e rupatadina, invece, possono essere prescritti solo dopo il 12° anno di età, a un dosaggio uguale a quello degli adulti.

Nelle SOA particolarmente resistenti alla terapia e nei bambini più grandi si può ricorrere all'associazione di un antistaminico di I generazione con uno di II oppure alla somministrazione di ketotifene da solo o in associazione con un anti-H₁ oppure all'associazione di un anti-H₁ con un anti-H₂ (cimetidina, ranitidina), anche se i vantaggi di questa ultima strategia terapeutica non sono certi. In ogni caso l'uso degli antistaminici deve essere prolungato di almeno 1-2 settimane dopo la scomparsa dei sintomi.

Tabella VII - *Antistaminici utilizzabili in età pediatrica.*

<i>Età dei pazienti</i>	<i>Antistaminici</i>		<i>Dosaggi</i>
< 1 anno	Dimetindene maleato	(I) ^o	0,15-0,50 mg x 3/die
> 1 anno	Cetirizina di cloridrato	(II)*	2,5 mg x 2/die
	Desloratadina	(III)▪	1,25 mg/die
	Idroxizina cloridrato	(I)*	5-15 mg/die
	Oxatomide	(I)*	0,5 mg/kg x 2/die
> 2 anni	Ciproloptadina cloridrato	(I)▪	2 mg x 2-3/die
	Levocetirizina	(III)*	1,25 mg x 2/die
	Loratadina	(II)▪	5 mg/die
	Prometazina cloridrato	◻	10-15 mg/die
	Ketotifene idrogeno fumarato	▪	2 mg/die
> 3 anni	Clorfenamina maleato	(I) ^o	2 mg x 3-4/die
	Ebastina	(II)▪	5 mg/die
> 6 anni	Acrivastina	(II)▪	8 mg x 3/die
	Desclorfeniramina maleato	(I) ^o	6 mg x 2/die
> 12 anni	Fexofenadina	(II)▪	120-180 mg/die
	Mizolastina	(II)▪	10 mg/die
	Rupatadina	(II)▪	10 mg/die

() generazione, ^o alchilamine-sostituiti, * derivati piperazinici, ^o derivati fenotiazinici, ▪ altri

I corticosteroidi trovano indicazione solo nell'angioedema e nei soggetti con orticaria-vasculite. Negli altri casi sono da evitare in considerazione del frequente ruolo eziologico delle infezioni nell'orticaria infantile e per il rischio di "rebound" della sintomatologia dopo la sospensione della loro somministrazione. In caso di emergenza, si può ricorrere a: metilprednisolone (1-2 mg/kg e.v., ripetibile dopo 6 ore); betametasona (0,1 mg/kg *per os*, fino a una singola dose massima di 5 mg); prednisolone (1 mg/kg *per os*, fino a una singola dose massima di 50 mg).

Nell'angioedema acuto del laringe e nei casi di anafilassi deve essere somministrata adrenalina (soluzione 1:1000; 0,01 mg/kg, fino a una singola dose massima di 0,5 mg), preferendo la via i.m. a quella s.c. (molto più lenta), monitorando i parametri vitali e ripetendo eventualmente la dose ogni 10-15 minuti.

Il trattamento dell'angioedema ereditario, infine, prevede strategie terapeutiche diversificate a seconda della fase d'intervento: attacco acuto (quando presente edema laringeo e/o ostruzione intestinale da angioedema), profilassi a lungo termine (nei soggetti con recidive frequenti e gravi) e a breve termine (quando i piccoli pazienti debbono essere sottoposti a estrazioni dentarie, tonsillectomia e altri interventi chirurgici in anestesia con o senza intubazione, endoscopia)^{1,17,38,39}.

Durante l'attacco acuto non è corretto utilizzare corticosteroidi o adrenalina perché inefficaci; si deve ricorrere, invece, alla somministrazione e.v. dei concentrati dell'inibitore

di C₁-esterasi (10-20 U/kg) o, in mancanza di questi, di plasma fresco congelato (10 ml/kg), contenendo l'inibitore di C₁-esterasi e gli altri componenti del complemento (in particolare C₄).

Nel trattamento profilattico a lungo termine i farmaci di prima scelta per i pazienti pediatrici sono gli antifibrinolitici e in particolare acido tranexamico (20-40 mg/kg/die, in 2-3 volte), meglio tollerato di acido ε-aminocaproico (0,17-0,43 g/kg/die) che spesso causa disturbi gastroenterici³⁸. Ciò nonostante, in corso di terapia con acido tranexamico possono insorgere miastenia, mialgie, aumento della creatinichinasi, trombosi vasali, ipotensione posturale^{38,39}. Se inefficaci, si possono prescrivere gli androgeni attenuati e in particolare danazolo (17α-etiltestosterone), che tuttavia non è esente da reazioni avverse, quali aumento del peso corporeo, acne, mialgie, affaticamento, cefalea, aumento delle transaminasi sieriche, microematuria, e, nelle adolescenti, irregolarità mestruali, amenorrea, diminuzione della libido, irsutismo, cambiamenti della voce^{17,40}. Per ridurre l'entità, il dosaggio del farmaco deve essere frequentemente modificato fino a trovare il dosaggio più basso efficace.

Per il trattamento profilattico a breve termine, possono essere somministrati acido tranexamico (500 mg, 4 volte al dì, nei 5 giorni che precedono e seguono l'estrazione dentaria⁴¹), i concentrati dell'inibitore di C₁-esterasi o, in mancanza di questi, il siero fresco congelato (un'ora prima dell'intervento o dell'estrazione dentaria^{42,43}).

Bibliografia

1. Krishnamurthy A, Naguwa SN, Gershwin ME. Pediatric angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 250.
2. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, et al. *Urticaria*. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
3. Fabbri P. Le orticarie. SOA: definizione, presentazione clinica, epidemiologia, classificazioni. UCB, 2006; 14.
4. Patrizi A, Trestini D, Neri I. Orticaria infantile. In: Lotti TM (ed). *L'orticaria: nuovi concetti e nuove terapie*. Torino: UTET periodici, 2001, 85.
5. Cassano N, Amorusso A, Altobella A, et al. Dermatosis da ipersensibilità: orticaria, eczema da contatto, reazioni cutanee avverse a farmaci. In: Fabrizi G (ed). *Dermatologia pediatrica*. Milano: Masson, 2003, 105.
6. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1116.
7. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003.
8. Hannuksela M. Urticaria in children. *Sem Dermatol* 1987; 6: 321.
9. Gelmetti C. Gestione dell'orticaria in età pediatrica. In: Lotti TM (ed). *L'orticaria: nuovi concetti e nuove terapie*. Torino: UTET periodici, 2001, 124.
10. Rosen FS, Pinsky J, Donaldson V, et al. Hereditary angio-neurotic edema: two genetic variants. *Science* 1965; 148: 957.
11. Stoppa-Lyonnet D, Duponchel C, Meo T, et al. Recombinational biases in the rearranged C1-inhibitor genes of hereditary angioedema patients. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1055.
12. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206.
13. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, et al. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 619.
14. Abinun M. Hereditary angioedema in children. *Lancet* 1999; 353: 2242.
15. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001; 38: 161.
16. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2417.
17. Arcoletto F, Bova M, Cancian M, et al. Angioedema ereditario da carenza di C1 inibitore: consensus document italiano per la diagnosi e la terapia. *It J Allergy Clin Immunol* 2008; 18: 114.
18. Muckle TJ. The Muckle-Wells syndrome. *Br J Dermatol* 1979; 100: 87.
19. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. Chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome: a specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987; 66: 57.
20. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983; 51: 161.
21. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 61.
22. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol* 1994; 21: 73.
23. Mortureux P, Leauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 319.
24. Cavagni G. *Il bambino e l'allergia*. Milano: Sperling e Kupfer, 1997.
25. Seidenari S, Giannetti A. L'orticaria nel bambino. In: Meneghini CL, Valsecchi R, De Costanza F (ed). *Orticaria angioedema*. Brescia: ISED, 1991, 191.
26. Allen KJ, Hill DJ, Heine RG. Food allergy in childhood. *Med J Aust* 2006; 185: 394.
27. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (suppl 2): S470.
28. Pascual CY, Reche M, Fiandor A, et al. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 573.
29. Lisi P, Stingeni L. Il problema del lattice di gomma. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 2000; 54: 3.
30. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: e45.
31. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 38.
32. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic populations. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 277.
33. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children: epidemiology and review. *Allergy* 1980; 35: 149.
34. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 428.
35. Resch CA, Evans RR. Chronic urticaria and dental infection. *Cleve Clin Q* 1958; 25: 147.
36. James J, Warin RP. An assessment of the role of *Candida albicans* and food yeasts in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1971; 84: 227.
37. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1575.
38. Farkas H, Varga L, Széplaki G, et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120: 713.
39. Boyle RJ, Nikpour M, Tang MLK. Hereditary angioedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 288.
40. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 580.
41. Cicardi M, castelli R, Zingale LC, et al. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 194.
42. Arinun M. Hereditary angio-oedema in children. *Lancet* 1999; 353: 2242.
43. Mohr M, Pollok-Kopp B, Gotze O, et al. The use of a C1-inhibitor concentrate for short-term preoperative prophylaxis in two patients with hereditary angioedema. *Anesthetist* 1996; 45: 626.

Omalizumab: un nuovo strumento terapeutico in dermatologia allergologica?

Nicoletta Cassano, Michelangelo Vestita e Gino Antonio Vena

Riassunto. Omalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-IgE, approvato per il trattamento dell'asma allergico severo persistente e resistente al trattamento con corticosteroidi per via inalatoria ad alte dosi. Studi randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia del farmaco anche nella rino-congiuntivite allergica, mentre osservazioni sporadiche ne suggeriscono il ruolo nella terapia di allergie alimentari, allergia al lattice e mastocitosi. È stato inoltre dimostrato un notevole effetto sinergico di omalizumab con l'immunoterapia specifica. Per quanto riguarda le possibili applicazioni di interesse dermatologico, queste comprendono la dermatite atopica, l'orticaria cronica e l'angioedema. In queste malattie osservazioni preliminari suggeriscono la potenziale utilità di omalizumab per forme gravi refrattarie, ma mancano al momento studi controllati su ampie casistiche. Il trattamento con omalizumab è generalmente ben tollerato, anche se sono state segnalate reazioni anafilattiche e/o anafilattoidi e, più raramente, l'insorgenza di sindrome di Churg-Strauss.

Parole chiave: omalizumab, terapia anti-IgE, dermatite atopica, orticaria cronica, allergopatie.

Summary. *Omalizumab: a novel therapeutic tool in allergological dermatology?* Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against IgE. The pharmacological purposes of omalizumab are to neutralize serum IgE and to inhibit IgE production in order to attenuate hypersensitivity reactions. The therapeutic efficacy of this approach is attributable to several mechanisms, many of which are indirect and only partially known, although the mode of action of the drug appears to be very complex. Omalizumab has been found to be capable of downregulating the expression of high-affinity IgE receptors on basophils, mast cells and antigen presenting cells. The drug can also inhibit IgE production through the interaction with IgE-expressing B cells. Moreover, it leads to the accumulation of potentially beneficial IgE-anti-IgE immune complexes. Use of omalizumab is approved for the treatment of patients with moderate-to-severe persistent allergic asthma that is not controlled with high-dose inhaled corticosteroids. The efficacy in this condition is supported by the results of various phases II and III clinical trials. Randomized controlled studies also demonstrated omalizumab efficacy in the management of allergic rhino-conjunctivitis, while various reports indicated its potential usefulness in food allergy, latex allergy and mastocytosis. Furthermore, a synergic effect with specific immunotherapy has been revealed. Recent observations suggest that omalizumab might play an important role in the treatment of various conditions of dermato-allergological interest. In fact, there are reports on the efficacy of omalizumab in severe refractory cases of atopic dermatitis and chronic idiopathic urticaria, in addition to anecdotal observations regarding acquired cold urticaria, solar urticaria and cholinergic urticaria. In most of the patients in these conditions, disease activity improved and use of concomitant medications declined during treatment with omalizumab. Successful treatment of very few patients with idiopathic recurrent angioedema has also been reported. Further investigation is needed to fully understand the exact mechanisms responsible for the effectiveness of omalizumab in these conditions, as well as to establish criteria for patients' eligibility and recommended doses. Omalizumab is generally well tolerated, presenting only minor adverse effects, the most common being injection site reactions. Nonetheless, anaphylactic and/or anaphylactoid reactions have been sporadically described. A rare but well documented complication of omalizumab therapy is the development of Churg-Strauss vasculitis. In conclusion, the available data suggest a great potential of anti-IgE therapy in dermatoallergology, though large randomized controlled studies are required.

Key words: omalizumab, anti-IgE therapy, atopic dermatitis, chronic urticaria, allergic diseases.

Introduzione

Sin dalla loro scoperta, negli anni '60 del

secolo scorso, le IgE sono state identificate come le molecole principali nel meccanismo della risposta allergica. Questi anticorpi, al

pari delle altre quattro classi di immunoglobuline, consistono in una porzione variabile legante l'antigene (Fab) e in una regione legante il recettore specifico (Fc). L'intera molecola è costituita da due catene pesanti epsilon e due catene leggere, di tipo kappa o lambda, e comprende i domini CH2, CH3 e CH4. La concentrazione delle IgE nel siero è di norma molto bassa (1-400 ng/ml nei soggetti non atopici)¹⁻³; tuttavia, i livelli sierici nella popolazione generale sono estremamente variabili per fattori genetici e/o ambientali e possono subire modificazioni anche in uno stesso individuo in momenti diversi⁴.

Esistono due tipi di recettori per le IgE⁵. Il recettore ad alta affinità FcεRI, espresso da basofili e mastocellule, è composto da 4 subunità. La subunità alfa lega la regione CH3 delle IgE, mentre la subunità beta conferisce stabilità e amplifica il segnale generato dalle due subunità gamma. Il recettore FcεRII (CD23), a bassa affinità, è espresso da numerose cellule coinvolte nel processo infiammatorio, tra cui linfociti B, macrofagi e piastrine, così come da cellule strutturali, quali i miociti della muscolatura liscia delle vie aeree^{6,7}. Il recettore a bassa affinità sembra anche in grado di regolare la sintesi delle IgE, il rilascio d'istamina dai basofili, la presentazione antigenica ai linfociti Th2 e la produzione di citochine proinfiammatorie macrofagiche⁸⁻¹⁰. Il dominio CH3 delle IgE costituisce il sito molecolare di legame di entrambi i tipi recettoriali¹¹. Il legame di un antigene con due IgE presenti sulla membrana di mastociti e basofili determina una reazione immediata con rilascio di mediatori preformati o generati *de novo*, come istamina, metaboliti dell'acido arachidonico e proteasi¹²⁻¹⁴, responsabili della sintomatologia della fase precoce della risposta allergica e del richiamo di eosinofili implicati nella reazione infiammatoria tardiva¹⁵.

Data la centralità del ruolo di queste immunoglobuline, la riduzione della loro espressione è stata da subito considerata un importante obiettivo terapeutico. Al momento attuale, l'unico agente farmacologico disponibile in grado di raggiungere tale scopo è un farmaco biologico denominato omalizumab (rhu-mab 45, Xolair®, Novartis Farma). Approvato per il trattamento dell'asma allergico severo e persistente, questo farmaco si sta rapidamente dimostrando efficace in una vasta serie di

condizioni patologiche. I possibili campi di applicazione d'interesse dermatologico annoverano attualmente la dermatite atopica, l'orticaria cronica, l'angioedema idiopatico ricorrente ed altre patologie.

Profilo farmacologico

Produzione, preparazione e somministrazione del farmaco

Omalizumab è un anticorpo monoclonale, ricombinante e umanizzato, rivolto contro le IgE. La somministrazione di IgE umane in cavie murine determina la proliferazione di un clone plasmacellulare produttore IgG anti-IgE¹⁶. Queste plasmacellule vengono raccolte e fuse con cellule di mieloma, generando cellule immortali di "ibridoma". Una singola linea cellulare di "ibridoma" è utilizzata per generare grandi quantità di anticorpo monoclonale. La maggior parte degli elementi murini vengono rimossi e le catene leggere di questa IgG sono incorporate in una IgG1 umana, creando un anticorpo umanizzato al 95%¹⁷.

Omalizumab è somministrato tramite iniezione sottocutanea. Il farmaco è fornito sotto forma di polvere liofilizzata e sterile in fiale monouso da 5 ml, che apportano 75/150 mg in seguito a ricostituzione con solvente sterile. Sono necessari 15-20 minuti, in media, per la completa dissoluzione della polvere. La risultante soluzione è viscosa e pertanto necessita di particolare cura all'atto del caricamento nella siringa e dell'iniezione che richiede circa 5-10 secondi. Inoltre, una volta preparato, il farmaco può essere conservato per un massimo di 4 ore a temperatura ambiente e di 8 ore in frigorifero. Le difficoltà tecniche, insieme alla necessità di tenere sotto osservazione il paziente dopo l'iniezione, sono premesse che riducono la fattibilità dell'autosomministrazione da parte del paziente. L'utilizzo di lidocaina, insieme all'accortezza di variare la sede dell'iniezione ad ogni somministrazione, rende più agevole ed indolore la procedura.

La dose e la frequenza di somministrazione di omalizumab (ogni 2-4 settimane) si evincono, secondo le raccomandazioni della Food and Drug Administration (FDA), dai valori sierici iniziali di IgE e dal peso corporeo del paziente^{18,19}. Il farmaco raggiunge un picco di concentrazione nel siero dopo 7-8 giorni

dalla somministrazione, ma già entro un'ora si ottiene una diminuzione dei livelli di IgE libere di circa il 96%, che rimane costante fino all'iniezione successiva²⁰.

Profilo di tollerabilità e sicurezza

Omalizumab sembra possedere un profilo di sicurezza favorevole, essendo associato a pochi effetti collaterali per lo più di lieve entità, quali reazioni nel sito di iniezione, infezioni virali, cefalea, sinusite, faringite ed altre patologie infiammatorie a carico delle alte vie aeree^{20,21}. Tuttavia, in pazienti asmatici in terapia con omalizumab, sono state riportate reazioni anafilattiche, anche ad insorgenza tardiva e protratte nel tempo²²⁻²⁴. Inoltre, è stato osservato un caso di esacerbazione dell'asma, in seguito a somministrazione di omalizumab, tanto grave da portare ad intubazione del paziente²⁵.

In generale, la frequenza di anafilassi nell'esperienza post-marketing è stata dello 0,2%, in accordo con i dati della Omalizumab Joint Task Force. Questa ultima ha individuato 36 casi di anafilassi con tempo di latenza noto tra giugno 2003 e dicembre 2005. Il 61% di questi casi si è manifestato entro 2 ore di distanza da una delle prime 3 somministrazioni, mentre il 14% si è manifestato entro 30 minuti dalla quarta o successiva iniezione^{26,27}.

Il meccanismo della reazione avversa, per lo meno in alcuni casi, sembra legato più ad un eccesso di prostaglandine, che alla liberazione di istamina; per questo motivo, alcuni autori parlano di reazione "anafilattoide"²⁸. Altri autori suggeriscono, inoltre, che un eccipiente della formulazione, il polisorbato, possa essere in causa nella reazione anafilattica²⁹. In ogni caso, il 3 luglio 2007, la FDA ha aggiunto un "warning" sul riassunto delle caratteristiche del prodotto di omalizumab relativo al rischio di reazioni anafilattiche³⁰. Considerando il "timing" di tali eventi avversi, è consigliabile un periodo di osservazione di circa 2 ore dopo ciascuna delle prime 3 iniezioni, e di 30 minuti per le successive. È inoltre opportuno che la somministrazione di omalizumab venga effettuata da personale con adeguata esperienza nell'identificazione e nel trattamento dell'anafilassi, in un centro attrezzato per la terapia d'emergenza²⁷.

Vi è poi il sospetto che la terapia con

anti-IgE possa essere non sicura in soggetti a rischio d'infezione elmintica. In uno studio esplorativo, infatti, si è notato un modesto aumento d'infezioni da geelminti in pazienti in trattamento con omalizumab e ad alto rischio per questo tipo di infezioni. Tuttavia, la severità dell'infezione e la risposta terapeutica agli anti-elmintici non sono apparse modificate dal concomitante uso di omalizumab³¹.

I primi studi clinici hanno evidenziato nei pazienti in trattamento con il farmaco rispetto ai controlli un'incidenza doppia di tumori maligni²⁷, ma si è poi appurato che i suddetti controlli presentavano un'incidenza di tumori inferiore rispetto alla popolazione generale. Non si è notata alcuna prevalenza di un particolare tipo di tumore rispetto ad altri; si è osservato infine che la diagnosi di malignità è avvenuta sempre nelle prime settimane di trattamento con omalizumab. In virtù di questi elementi, un gruppo di oncologi ha concluso che tali neoplasie erano verosimilmente precedenti al trattamento con omalizumab e presumibilmente non correlate all'utilizzo del farmaco²¹.

Un'altra rara complicanza associata alla terapia con omalizumab è l'insorgenza della vasculite di Churg-Strauss³². L'esperienza con le immunoglobuline polivalenti e con altri composti umanizzati suggerisce infine che condizioni come vasculiti, anomalie della coagulazione ed infarto miocardico rappresentano una controindicazione assoluta al proseguimento della terapia^{33,34}.

Meccanismo d'azione

Omalizumab lega l'epitopo delle IgE coinvolto nell'interazione con i corrispondenti recettori, sia ad alta che a bassa affinità, impedendo quindi il legame IgE-recettori. È importante sottolineare che omalizumab non si lega alle IgE già fissate ai recettori cellulari e perciò non è in grado di scatenare l'attivazione e la successiva degranolazione di mastcellule e basofili. Inoltre, il farmaco ha la capacità di legarsi alle IgE di membrana espresse dai linfociti B. Lo scopo dell'azione farmacologica di omalizumab è duplice: da una parte neutralizzare le IgE circolanti, dall'altra indurre una sotto-regolazione della produzione di IgE³⁵⁻³⁷.

Se viene somministrato a concentrazioni

2-100 volte superiori rispetto al valore basale delle IgE circolanti, il farmaco compete efficacemente con il recettore Fc ϵ RI per il legame con le IgE. Infatti, a tali concentrazioni, è in grado di legare più del 99% delle IgE circolanti, lasciando pertanto solo l'1% di IgE libere in grado di interagire con gli specifici recettori.

Vi sono evidenze, soprattutto derivate da studi *in vitro*, che molecole anti-IgE si possano legare alle IgE di membrana delle cellule B, causandone inibizione o lisi^{38,39}. Inoltre, in varie esperienze su cavie e/o colture cellulari, la somministrazione di anticorpi anti-IgE ha portato ad inibizione della sintesi di IgE e alla deplezione di cellule B secernenti IgE a livello splenico⁴⁰. Studi clinici nell'uomo non hanno altrettanto chiaramente dimostrato l'effettiva presenza di questa azione, anche se dati estrapolati dagli studi di fase I condotti con l'anticorpo anti-IgE CGP51901 sembrano fornire risultati compatibili con le osservazioni *in vitro*⁴¹. La secrezione di IgE da parte delle plasmacellule non risulterebbe affetta da omalizumab, in quanto le plasmacellule presenti nel midollo osseo non esprimono IgE di membrana. Tuttavia, plasmacellule neofornate esprimono IgE di membrana nelle fasi precoci della loro differenziazione e, pertanto, la loro generazione potrebbe essere bloccata da omalizumab in queste particolari fasi. Di conseguenza, la somministrazione di anti-IgE, per un periodo variabile da alcune settimane a vari mesi (corrispondente alla vita media delle plasmacellule già mature), dovrebbe teoricamente azzerare la produzione di IgE^{42,43}.

I primi studi di fase I hanno sorprendentemente mostrato che i livelli totali di IgE in molti casi risultavano aumentati durante il trattamento. Questo fenomeno, apparentemente paradossale, è dovuto alla formazione di immunocomplessi, a lenta eliminazione, che il farmaco forma con le IgE⁴¹. In particolare, omalizumab tende a formare esameri IgE/anti-IgE, in rapporto stechiometrico di 3:3⁴⁴.

L'emivita di questi complessi è di circa 10-14 giorni, sovrapponibile cioè a quella del farmaco, e di 5-15 ordini di grandezza superiore rispetto a quella delle IgE libere. Per questo motivo questi immunocomplessi si accumulano e raggiungono concentrazioni anche di 10 volte superiori rispetto a quelle delle IgE al basale⁴¹.

Sebbene gli immunocomplessi siano gene-

ralmente considerati dannosi, i complessi IgE/anti-IgE sono di piccole dimensioni, solubili, e non fissano il complemento⁴⁵. Inoltre la loro presenza non si associa a malattia da siero o altre reazioni avverse tipicamente mediate da immunocomplessi. Alcuni autori considerano la formazione e l'accumulo dei complessi IgE/anti-IgE addirittura benefici, per una serie di motivi correlati fra loro⁴⁶. In primo luogo, questi complessi non sono più in grado di legarsi ai recettori ad alta affinità delle IgE, ma possono ancora catturare gli allergeni, fungendo quindi da inibitori competitivi e riducendo il contatto tra l'allergene e le IgE legate a basofili e mastcellule. Questa attività, che non sarebbe apprezzabile se vi fosse immediata clearance di tali complessi, diventa rilevante grazie alla lenta eliminazione degli stessi. In secondo luogo, questi immunocomplessi hanno un'azione protettiva simile a quella degli anticorpi IgG allergene-specifici⁴⁷, accumulandosi oltre che in circolo anche nei tessuti, sequestrando l'antigene quando questo viene in contatto con l'organismo a livello di distretti periferici, come per esempio la mucosa bronchiale. Infine, i complessi IgE/anti-IgE stimolano la presentazione antigenica ai linfociti T helper, opsonizzando le molecole di allergene e facilitando l'uptake delle stesse da parte delle cellule presentanti l'antigene⁴⁸⁻⁵⁰. La continua attivazione di quest'ultimo meccanismo potrebbe indurre il sistema immunitario a rispondere, in presenza dell'allergene, con meccanismi non IgE-mediati, quali la produzione di immunoglobuline di classi differenti, in maniera non dissimile da quanto avviene con l'immunoterapia specifica. Quest'ultima osservazione giustifica i risultati ottenuti con l'associazione immunoterapia-omalizumab⁵¹⁻⁵³ e permette di ipotizzare una graduale e progressiva attenuazione del processo allergico nei pazienti trattati con anti-IgE, con possibilità di remissioni stabili e persistenti nel lungo periodo.

È stata dimostrata una correlazione diretta tra livelli sierici di IgE libere e l'espressione dei recettori ad alta affinità Fc ϵ RI su basofili e mastcellule, oltre che su cellule presentanti l'antigene. Di conseguenza, la riduzione dei livelli di IgE libere promossa da omalizumab porta secondariamente a sotto-regolazione dell'espressione dei recettori Fc ϵ RI^{54,55}. In particolare, si è notato un decremento mag-

giore del 95% della densità di FcεRI sui basofili circolanti, in concomitanza a diminuzione della funzione mastocitaria, suggerita dalla soppressione della risposta cutanea ai prick test⁵⁵. Questo fenomeno, uno dei primi ad essere individuato negli studi di farmacodinamica degli anti-IgE, è dovuto ad un duplice meccanismo. A breve termine il livello delle IgE libere si riduce enormemente, del 95-99% rispetto al basale, e pertanto i recettori, non occupati, vengono endocitati a ritmo accelerato e non vengono rimpiazzati. A lungo termine, i basofili circolanti vengono sostituiti da nuovi basofili che, durante la maturazione, non hanno iperespresso i recettori FcεRI a causa delle basse concentrazioni di IgE libere nel plasma⁵⁶.

Impiego clinico

Asma e rinite di natura allergica

Alla base dell'asma vi è una risposta infiammatoria di tipo Th2, con aumentato numero di cellule che esprimono il recettore FcεRI nella mucosa bronchiale ed iperproduzione locale di IgE a livello delle mucose delle vie aeree inferiori⁵⁷. Sebbene alcuni autori ipotizzino un importante ruolo patogenetico delle IgE non solo nell'asma allergico ma anche in quello non allergico, ovvero associato a livelli di IgE normali e a mancanza di reattività cutanea ad antigeni specifici, non esistono al momento studi che confermino l'utilità di omalizumab in forme di asma non allergico. In seguito a numerosi studi randomizzati controllati, il farmaco è stato approvato per il trattamento, in combinazione con presidi convenzionali, dell'asma allergico severo persistente in soggetti di almeno 12 anni di età, con prick test positivo o reattività *in vivo* ad allergeni perenni, i cui sintomi non siano adeguatamente controllati dalla terapia con corticosteroidi per via inalatoria^{5,18,19,58}. In questi pazienti, che sono ad alto rischio di ospedalizzazione e reazioni gravi anche mortali, l'uso del farmaco porta a riduzione della frequenza degli episodi di esacerbazione, miglioramento del picco di flusso espiratorio, diminuzione del consumo dei corticosteroidi (con calo di circa il 43% nel ricorso a cicli per via sistemica), ma anche comporta una qualità di vita significativamente migliore⁵⁸. È stato dimostrato che omalizumab migliora la risposta asmatica allergica sia pre-

coce che tardiva²¹.

Sulla base dell'esperienza desunta dagli studi di fase II e III su pazienti con asma, la FDA ha precisato il dosaggio raccomandato del farmaco basandosi su 2 parametri: il livello di IgE nel siero e il peso corporeo del paziente²⁷. Studi in pazienti con asma allergico hanno mostrato che i livelli di IgE, dopo somministrazione di omalizumab alla dose raccomandata, diminuivano in maniera dose-dipendente e che anche l'espressione dei recettori ad alta affinità per le IgE era significativamente ridotta dopo circa 3 mesi. Tuttavia, omalizumab è risultato inefficace in una percentuale non irrilevante di casi (37% circa) con asma severo persistente⁵⁹. La variabilità di risposta clinica, tuttavia, non sembra dipendere dalla capacità di riduzione delle IgE. Infatti, i livelli circolanti di queste immunoglobuline, dopo somministrazione di omalizumab, sono risultati comparabili tra "responders" e "non-responders" al farmaco⁵⁹. Ulteriori fattori, ancora in fase di valutazione, potrebbero influenzare la risposta, quali la relazione tra livelli di IgE libere ed espressione recettoriale, il rapporto IgE specifiche/IgE totali o l'intrinseca reattività cellulare.

Per quanto riguarda ulteriori possibili applicazioni del farmaco, l'osservazione del miglioramento dei sintomi di rino-congiuntivite allergica in pazienti asmatici trattati con anti-IgE ha portato alla programmazione di studi randomizzati controllati che ne hanno confermato l'efficacia anche in questa patologia⁶⁰. La rinite e l'asma sono spesso associati e l'efficace trattamento di una patologia permette il controllo dell'altra. Si ritiene, infatti, che la flogosi mucosale a livello delle alte e basse vie aeree avvenga in maniera concomitante.

Dermatite atopica

La dermatite atopica (DA), spesso caratterizzata da elevati livelli sierici di IgE, fa parte della triade atopica, insieme all'asma allergico e alla rino-congiuntivite allergica. Più frequente in età pediatrica, può persistere in età adulta con un decorso cronico-ricidivante.

Nella patogenesi della DA un ruolo importante è svolto da anomalie della barriera cutanea, disregolazione dei linfociti Th2, produzione abnorme di IgE, iper-reattività mastocitaria e alterazioni funzionali delle cellule dendritiche⁶¹. La produzione di IgE

è direttamente influenzata da particolari mediatori quali interleuchina (IL)-4 e IL-13, che, insieme all'eosinofilia, sono segno di una preponderante risposta di tipo Th2⁶². Sebbene il contatto con allergeni o superantigeni sia talvolta l'evento determinante nello scatenamento delle riacutizzazioni, alcuni studi hanno dimostrato una forte correlazione tra la severità della DA ed i livelli serici di IgE, anche in assenza di allergie di qualsivoglia natura⁶³. Valenta *et al*⁶⁴ hanno dimostrato che in pazienti atopici si rilevano IgE circolanti dirette contro varie proteine "self", suggerendo che gli allergeni scatenanti possano anche essere di natura endogena. Successivi studi hanno confermato il possibile ruolo di autoantigeni IgE-reattivi nella patogenesi della DA⁶⁵. Si è inoltre dimostrato che, nei pazienti con DA, l'espressione dei recettori FcεRI risulta aumentata sulle cellule dendritiche mieloidi e plasmacitoidi⁶⁶.

Le opzioni terapeutiche per la DA sono numerose e, tra queste, i corticosteroidi topici rappresentano la terapia di più comune impiego. Talvolta le terapie con farmaci topici, soprattutto se applicati su vaste aree corporee, possono risultare poco pratiche, portando quindi a scarsa compliance da parte dei pazienti. D'altra parte, le terapie sistemiche comportano il rischio di effetti collaterali potenzialmente severi. In ogni caso, pazienti con DA moderata-severa talvolta non rispondono soddisfacentemente ad alcuna singola soluzione terapeutica.

Il farmaco ideale per il trattamento della DA moderata-severa dovrebbe avere un'efficace azione sistemica ed effetti collaterali trascurabili. Omalizumab sembra soddisfare questi requisiti. Varie esperienze nella DA con questo farmaco sono state ad oggi riportate⁶⁷⁻⁶⁹, nelle quali si è registrato un miglioramento dei sintomi in gran parte dei casi dopo un tempo variabile di somministrazione del farmaco. Piuttosto frequentemente, tuttavia, il miglioramento non è stato di entità tale da creare i presupposti per la sospensione degli altri farmaci, soprattutto topici, utilizzati per il controllo della DA. D'altra parte, in un'altra esperienza, omalizumab non è risultato affatto utile nel controllo della DA⁷⁰. Alcuni autori ritengono che questo insuccesso sia frutto di un'adesione troppo pedissequa agli schemi di dosaggio raccomandati, riferiti all'asma, che

tuttora non prevedono dosi standardizzate per pazienti con livelli di IgE maggiori di 700 UI/ml. I livelli medi di IgE circolanti in pazienti con DA moderata-severa sono talora superiori al livello massimo di 700 UI/ml previsto dall'FDA e in tali situazioni il dosaggio di omalizumab è stato empiricamente incrementato rispetto a quello utilizzato nell'asma. Questa maggior quantità di farmaco somministrata pone però nuovi dubbi, relativi, ad esempio, all'eventuale aumento di effetti collaterali, così come al costo proibitivo della terapia. In contrasto con queste osservazioni, uno studio preliminare⁷¹, in cui omalizumab è stato somministrato come unica terapia sistemica insieme a corticosteroidi topici, ha mostrato l'efficacia di un basso dosaggio di omalizumab in pazienti con DA ed alti livelli di IgE circolanti, suggerendo pertanto come non sia necessaria una completa soppressione delle IgE seriche per ottenere una risposta clinica. Questo stesso studio ha anche rivelato che la diminuzione del rapporto IgE-RNAm/IgG-RNAm nelle plasmacellule periferiche rappresenta un indice predittivo della risposta alla terapia più affidabile rispetto alla determinazione delle IgE libere circolanti⁷¹. Queste ultime, infatti, nonostante la soppressione dello specifico RNAm, non sembrano diminuire in maniera significativa in alcuni casi. I dati di questo studio indicano inoltre che omalizumab non agisce mediante il semplice sequestro delle IgE ma piuttosto modulando specifici meccanismi regolatori.

Tuttora mancano studi randomizzati controllati sull'efficacia di omalizumab nella DA, che definiscano dosaggi e modalità appropriate di terapia, così come precisi criteri di selezione dei pazienti. Ciò nonostante, le osservazioni presenti in letteratura suggeriscono il potenziale di questo farmaco, soprattutto in regime terapeutico di combinazione, e sostengono il probabile ruolo, tuttora controverso, delle IgE nella patogenesi della DA.

Orticaria

L'orticaria cronica (OC) è definita dalla presenza di pomfi pruriginosi, a cadenza pressoché giornaliera, accompagnata o meno da angioedema, che persiste oltre 6 settimane. L'impatto sulla qualità della vita indotto dall'OC è molto significativo, paragonabile persino a quello di pazienti affetti da coronaropatia⁷². Si ritiene che l'eziologia sia autoimmune in

circa il 45% dei casi. In particolare, frequentemente si riscontrano autoanticorpi IgG diretti contro la subunità alfa del recettore Fc ϵ RI, che cross-reagiscono e determinano quindi degranolazione di basofili e mastcellule⁷³, con conseguente rilascio di istamina, mediatori proinfiammatori e fattori chemiotattici responsabili del reclutamento di eosinofili, neutrofilii e cellule mononucleate, cellule consistentemente presenti nel quadro istologico di lesioni di OC⁷⁴. Meno frequentemente, nel siero di pazienti con OC sono presenti IgG dirette contro le molecole di IgE⁷⁵. È stato dimostrato che il decorso clinico è più severo e recalcitrante in pazienti con OC autoimmune rispetto a coloro che, invece, non presentano autoanticorpi funzionali in circolo⁷⁶. Altri fenomeni autoimmuni, più raramente associati ad OC, comprendono la presenza di autoanticorpi anti-tiroide o anti-nucleo, così come la presenza concomitante di tiroidite autoimmune o di altre malattie su base autoimmunitaria⁷⁷.

LOC è una malattia particolarmente problematica da trattare. Gli antistaminici non sedativi di nuova generazione costituiscono il trattamento di prima linea, ma alcuni pazienti rispondono insufficientemente a questi agenti. I casi refrattari possono essere trattati con altri farmaci, come ciclosporina⁷⁸, con il rischio di effetti collaterali soprattutto a lungo termine. Data l'eziologia autoimmune, dimostrabile attraverso il test cutaneo con siero autologo e soprattutto mediante il test di rilascio di istamina dai basofili, si creano le condizioni teoriche per l'utilità di omalizumab, già confermata da alcune segnalazioni^{79,80}. Il farmaco agirebbe diminuendo i livelli circolanti di IgE e, secondariamente, la densità di recettori Fc ϵ RI su basofili e mastcellule, prevenendone quindi l'attivazione da parte degli autoanticorpi.

L'esperienza finora condotta con il maggior numero di pazienti è stata quella di Kaplan *et al*⁸¹, che annovera 12 pazienti con OC autoimmune. In questo e in altri studi, il punteggio "Urticaria Activity Score" (UAS) medio si è ridotto in maniera consistente, così come l'utilizzo di farmaci di "salvataggio"; inoltre sono migliorate nettamente la risposta terapeutica globale e la qualità di vita di questi pazienti. Si tratta comunque di osservazioni su piccole coorti, non impostate con disegni randomizzati controllati, che potrebbero quindi presentare dei "bias" a causa di vari fattori confondenti.

Interessante notare che, pur ritenendosi che omalizumab non influisca sulla produzione di autoanticorpi IgG anti-Fc ϵ RI, questi autoanticorpi si ritrovano ridotti in alcuni pazienti trattati con il farmaco⁸¹. La riduzione delle IgE circolanti e l'abbassamento dell'espressione del recettore "self" Fc ϵ RI per un periodo di tempo di almeno 16 settimane potrebbe inibire, con una sorta di feedback negativo, la produzione degli autoanticorpi IgG diretti contro l'antigene recettoriale. Tuttavia, sono necessari altri studi per confermare tale meccanismo e per escludere che il miglioramento clinico dell'OC non sia piuttosto legato alla fluttuazione dell'attività dell'OC, con possibilità di remissione spontanea.

Infine, dovrebbero essere condotti ulteriori studi in pazienti con OC non idiopatica, per capire se omalizumab possa risultare utile in casi di diversa natura. Su questo fronte, ad oggi, la letteratura riporta singoli successi terapeutici in casi sporadici di pazienti con altre forme di orticaria. La prima osservazione in merito (precedente all'uso di anti-IgE nell'OC idiopatica) è stata fatta nel 2006 da Boyce⁸², che ha riportato il caso di un paziente con orticaria da freddo severa, resistente ad antistaminici ed antileucotrieni. La sintomatologia era completamente regredita in seguito a somministrazione di omalizumab, riapparendo dopo sospensione del farmaco, ed era nuovamente scomparsa alla ripresa della terapia, a dimostrazione del ruolo causale del farmaco nel miglioramento. Questa notevole risposta suggerisce un'attività, tuttora non chiara, delle IgE nella patogenesi dell'orticaria da freddo.

Nel 2008, Metz *et al*⁸³ hanno riportato il primo caso di orticaria colinergica severa, efficacemente trattata con omalizumab. Il paziente presentato dagli autori era resistente ad una varietà di terapie, comprendenti antistaminici, corticosteroidi, PUVA, beta-bloccanti e diete oligoallergeniche. La somministrazione di omalizumab ha portato a netto miglioramento della sintomatologia in tempi brevi (circa 3 settimane). Alla settimana 11 il paziente ha sospeso ogni terapia concomitante, e tutti i test di provocazione apparivano negativi. La base razionale dell'efficacia del farmaco può essere solo ipotizzata, data l'incertezza patogenetica relativa all'orticaria colinergica. Si suppone, generalmente, che l'aumento di

temperatura corporea porti ad una sovra-regolazione di sostanze secretagoghe non identificate e successiva degranolazione mastocellulare⁸⁴. Alcuni studi sperimentali indicano il possibile ruolo di un fattore sierico⁸⁵. L'attività di omalizumab ha pertanto portato ad ipotizzare che questo fattore sierico possa coincidere con le IgE⁸³.

Più recentemente, Guzelbey *et al*⁸⁶ hanno descritto il primo caso di orticaria solare trattata con successo con omalizumab in un paziente resistente alla terapia convenzionale. Anche questa forma di orticaria, elicitata da UVA/UVB e/o raggi appartenenti allo spettro del visibile, presenta una patogenesi piuttosto oscura. È stato ipotizzato che l'irradiazione produca un fotoallergene cutaneo, il quale si comporta da antigene, cross-reagendo con le IgE legate ai recettori FcεRI sulle mastocellule cutanee⁸⁶.

Angioedema

L'angioedema è un edema che coinvolge le mucose e gli strati più profondi della cute. La forma più frequente (38% dei casi) è quella idiopatica ricorrente. Forme meno frequenti includono l'angioedema allergico (IgE-mediato), quello ereditario, l'angioedema acquisito e l'angioedema associato all'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). La comparsa di angioedema segue principalmente due possibili meccanismi patogenetici: uno dipendente dalla liberazione di istamina e di altri mediatori mastocitari; l'altro, operante nell'angioedema ereditario o in quello da ACE-inibitori, risulta mediato dal rilascio di bradichinina⁸⁷. In uno studio⁸⁸ sono stati descritti 3 casi di angioedema idiopatico responsivo alla somministrazione di omalizumab secondo i dosaggi approvati da FDA per il controllo dell'asma. Per quanto la casistica limitata imponga cautela prima di trarre conclusioni definitive, è tuttavia interessante notare che questi pazienti erano affetti da attacchi frequenti e ricorrenti particolarmente severi e che la risposta clinica è avvenuta in tutti i casi molto rapidamente e comunque prima rispetto ai tempi medi previsti per ottenere un miglioramento clinico nell'asma e nella rinite allergica.

Varie possibilità si prospettano per giustificare l'azione del farmaco. Potrebbe esistere un sottotipo di angioedema idiopatico mediato da IgE, sebbene non si riesca ad identifica-

re uno stimolo IgE-mediato attraverso i test clinici standard. Alternativamente, potrebbe esserci un sottogruppo di pazienti in cui i meccanismi alla base dell'angioedema, pur non essendo IgE-mediati, sono alterati da omalizumab attraverso vie molecolari indirette, quali l'induzione dell'apoptosi degli eosinofili e/o la sotto-regolazione di citochine proinfiammatorie, come IL-2 e IL-13⁸⁹. Ulteriori studi sono necessari per comprendere i possibili meccanismi d'azione di omalizumab e confermarne l'efficacia nell'angioedema idiopatico. Gli stessi studi potrebbero anche contribuire a chiarire la patogenesi della patologia.

Miscellanea

Allergie alimentari

Le allergie alimentari rappresentano una condizione molto frequente: ne soffre, infatti, circa il 6% dei bambini e il 2% degli adulti. L'unico efficace provvedimento terapeutico è rappresentato dall'allontanamento dell'antigene alimentare, identificato tramite test allergologici standardizzati. L'immunoterapia sembra promettente per il futuro, ma è associata ad un alto rischio di reazioni avverse e non rappresenta ancora uno strumento validato e utilizzabile nella pratica clinica.

Tra il 2003 ed il 2004, due studi clinici con anti-IgE hanno mostrato risultati incoraggianti, riportando una significativa riduzione della sensibilità al test di scatenamento orale in pazienti con allergia alle arachidi^{90,91}. Tuttavia, un più recente studio di fase II è stato interrotto prematuramente a causa di severe reazioni avverse dopo gli iniziali test di scatenamento orali⁹².

Allergia al lattice

L'allergia al lattice affligge il 4% circa degli operatori sanitari e l'1,3% circa della popolazione generale. È ben nota l'associazione con la spina bifida ed altre anomalie congenite, che prevedono il ricorso a procedure chirurgiche multiple, così come la reattività crociata tra lattice e alimenti di origine vegetale⁹³. Uno studio effettuato su 18 pazienti allergici al lattice ha evidenziato un miglioramento repentino della reattività al test di scatenamento congiuntivale ed una riduzione della reazione cutanea dopo 32 settimane di trattamento con omalizumab⁹⁴.

Mastocitosi

La mastocitosi è un accumulo primario e abnorme di mastcellule, caratterizzato da sintomi dovuti al rilascio di mediatori da parte di queste cellule⁹⁵. Si distinguono: una forma cutanea, benigna con tendenza alla regressione spontanea, e una sistemica, più comune negli adulti, e una forma localizzata (mastocitoma)⁹⁶. Ad oggi sono stati riportati due casi relativi, rispettivamente, ad un paziente con mastocitosi sistemica ed un altro con mastocitosi cutanea, entrambi trattati con successo con omalizumab^{97,98}. La riduzione del livello di IgE potrebbe indurre secondariamente una diminuzione del numero di mastociti per riduzione della loro sopravvivenza¹³.

Immunoterapia specifica

Omalizumab, somministrato insieme ad immunoterapia specifica, può aiutare a ridurre il rischio d'importanti eventi avversi, quali l'anafilassi⁵¹. La combinazione di omalizumab ed immunoterapia specifica nei bambini ed adolescenti, inoltre, sembra essere superiore all'immunoterapia somministrata da sola⁵¹⁻⁵³.

Bibliografia

- Johansson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967; 152: 388.
- Bennich H, Ishizaka K, Ishizaka T, et al. A comparative antigenic study of gamma E-globulin and myeloma-IgND. *J Immunol* 1969; 102: 826.
- Ishizaka T, Ishizaka K. Biology of immunoglobulin E: molecular basis of reaginic hypersensitivity. *Prog Allergy* 1975; 19: 60.
- Hellman L. Regulation of IgE homeostasis, and the identification of potential targets for therapeutic intervention. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 34.
- Owen CE. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 121.
- Hakonarson H, Carter C, Kim C, et al. Altered expression and action of the low-affinity IgE receptor FcepsilonRII (CD23) in asthmatic airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 575.
- Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S6.
- Kehry MR, Yamashita LC. Low affinity IgE receptor (CD 23) function on mouse B cells: role in IgE dependent antigen focusing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7556.
- Borish L, Williams J, Johnson S, et al. Anti-inflammatory effects of nedocromil sodium: inhibition of alveolar macrophage function. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 984.
- Zhang M, Murphy RF, Agrawal DK. Decoding IgE Fc receptors. *Immunol Res* 2007; 37: 1.
- Presta L, Shields R, O'Connell L, et al. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26368.
- Williams CM, Galli SJ. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 847.
- Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 773.
- Lee YN, Tuckerman J, Nechushtan H, et al. C-Fos as a regulator of downregulation and cytokine production in FcepsilonRI-activated mast cells. *J Immunol* 2004; 173: 2571.
- Brown JM, Wilson TM, Metcalfe DD. The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 4.
- Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735.
- Pasta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151: 2623.
- Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimized dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 491.
- Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701.
- Deniz YM, Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29: 31.
- Kuhn R. Immunoglobulin E blockade in the treatment of asthma. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1412.
- Dreyfus DH, Randolph CC. Characterization of an anaphylactoid reaction to omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 624.
- Limb SL, Starke PR, Lee CE, et al. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1378.
- Omalizumab: Anaphylactic shock: sometimes occurs more than one hour after the injection. *Prescrire Int* 2008; 17: 22.
- Jacobs ZD, Guajardo JR. Intubation secondary to asthma exacerbation in a patient with asthma receiving Xolair (omalizumab). *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 102.
- Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373.
- Expert Panel Report 3 (EPR-3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94.
- Dreyfus DH, Randolph CC. Characterization of an anaphylactoid reaction to omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 624.
- Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 313.
- Kelly HW. Rationale for the major changes in the pharmacotherapy section of the National asthma education and prevention program guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 989.
- Cruz AA, Lima F, Sarinho, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 197.
- Ruppert AM, Averous G, Stanciu D, et al. Development of Churg-Strauss syndrome with controlled asthma during omalizumab treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 253.
- Elkayam O, Paran D, Milo R, et al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin for autoimmune disorders: a study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 77.
- Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*

- 2003; 30: 401.
35. Chang TW, Davis FM, Sun NC, et al. Monoclonal antibodies specific for human IgE-producing B cells: a potential therapeutic for IgE-mediated allergic diseases. *Bio/Technology* 1990; 8: 122.
 36. Chang TW. Treating hypersensitivities with anti-IgE monoclonal antibodies that bind to IgE-expressing B cells but not to basophils. US patent 5,543,144 1996.
 37. Heusser C, Jardieu P. Therapeutic potential of anti-IgE antibodies. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 805.
 38. Warner GL, Scott DW. A polyclonal model for B cell tolerance: Fc-dependent and Fc-independent induction of nonresponsiveness by pretreatment of normal splenic B cells with anti-Ig. *J Immunol* 1991; 146: 2185.
 39. Eray M, Tuomikoski T, Wu H, et al. Cross-linking of surface IgG induces apoptosis in a bcl-2 expressing human follicular lymphoma line of mature B cell phenotype. *Int Immunol* 1994; 6: 1817.
 40. Haba S, Nisonoff A. Effects of syngeneic anti-IgE antibodies on the development and Fc-independent induction of secondary IgE response. *J Immunol* 1994; 152: 51.
 41. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, et al. The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *J Clin Invest* 1997; 99: 879.
 42. Peeters SH, Carter BG. Regulation of the IgE antibody response in mice. II. Radioresistance of established IgE antibody production. *Immunology* 1981; 43: 25.
 43. Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, et al. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 367.
 44. Liu J, Lester P, Builder S, et al. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 1995; 34: 10474.
 45. Racine-Poon A, Botta L, Chang TW, et al. Clinical efficacy of CGP 51901, an anti-IgE chimeric monoclonal antibody, in patients with allergic rhinitis: is it related to the extent of IgE suppression and pharmacokinetics? *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 675.
 46. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 157.
 47. Peng ZK, Naclerio RM, Norman PS, et al. Quantitative IgE- and IgG-subclass responses during and after long-term ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 519.
 48. Maurer D, Ebner C, Reininger B, et al. The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol* 1995; 154: 6285.
 49. Muddle GC, Bheekha R, Bruijnzeel-Koomen CA. Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. *Immunol Today* 1995; 16: 380.
 50. Liu C, Gosselin EJ, Gurye PM. FcεRII on human B cells can mediate enhanced antigen presentation. *Cell Immunol* 1996; 167: 188.
 51. Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 134.
 52. Klunker S, Sagger LR, Seyfert-Margolis V, et al. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 688.
 53. Stock P, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U, et al. The role of anti-IgE therapy in combination with allergen specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *BioDrugs* 2007; 21: 403.
 54. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF, et al. IgE receptors on human basophils: relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978; 62: 176.
 55. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438.
 56. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, et al. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol* 2007; 93: 63.
 57. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al. High-affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1931.
 58. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184.
 59. MacGlashan D. Therapeutic efficacy of omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 114.
 60. Nagakura T, Ogino S, Okubo K, et al. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 329.
 61. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1337.
 62. Stingl G. IgE-mediated, Fc(epsilon)RI-dependent allergen presentation: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S17.
 63. Johnson EE, Irons JS, Patterson R, et al. Serum IgE concentration in atopic dermatitis: relationship to severity of disease and presence of atopic respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 94.
 64. Valenta R, Maurer D, Steiner R, et al. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 203.
 65. Hide M, Tanaka T, Yamamura Y, et al. IgE mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 335.
 66. Beeren IM, De Bruin-Weller MS, Ra C, et al. Expression of Fc(epsilon)RI on dendritic cell subsets in peripheral blood of patients with atopic dermatitis and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 228.
 67. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 68.
 68. Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI. *Cutis* 2007; 80: 38.
 69. Andres C, Belloni B, Mempel M, et al. Omalizumab for patients with severe and therapy-refractory atopic eczema? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 179.
 70. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 338.
 71. Belloni B, Ziai M, Lim A, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223.
 72. Poon E, Seed PT, Greaves MW, et al. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 667.
 73. Kikuchi Y, Kaplan A. Mechanism of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1056.
 74. Sabroe R, Poon E, Orchard G, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 484.
 75. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 213.
 76. Sabroe R, Fiebiert E, Francis D, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 40: 492.
 77. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan A. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 218.
 78. Cassano N, Cesare G, Tsapoga V, et al. Ciclosporina nell'orticaria cronica: stato dell'arte. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2007; 61: 6.

79. Spector S, Tan R. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 190.
80. Sheikh J. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria: issues with the determination of autoimmune urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 88.
81. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 569.
82. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415.
83. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, et al. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 247.
84. Kaplan AP, Beaven MA. In vivo studies of the pathogenesis of cold urticaria, cholinergic urticaria, and vibration-induced swelling. *J Invest Dermatol* 1967; 67: 327.
85. Murphy GM, Greaves MW, Zollman PE, et al. Cholinergic urticaria: passive transfer experiments from human to monkey. *Dermatologica* 1988; 177: 338.
86. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 1563.
87. Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME. Pediatric angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 250.
88. Sands MF, Blume JW, Schwartz SA. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 979.
89. Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1493.
90. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. Effects of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986.
91. Rance F. Promising treatments in development for food allergies. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9: 257.
92. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 264.
93. Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 898.
94. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 360.
95. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603.
96. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 2007; 74: 121.
97. Siebenhaar F, Kuhn W, Zuberbier T, et al. Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Meniere disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 213.
98. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008; 63: 376.

Dermatite da contatto professionale da basilico

Rosella Gallo, Valentina Fausti, Konstantina Christana e Aurora Parodi

Riassunto. Una paziente di 39 anni, affetta da asma allergico, di professione operaia in una serra, da un anno addetta alla raccolta del basilico, si è rivolta a noi per un grave eczema disidrosiforme palmare, insorto dopo circa 2 mesi dall'inizio di tale attività lavorativa. L'eczema migliorava alla sospensione del lavoro e recidivava quasi immediatamente alla ripresa. La paziente è risultata positiva al prick by prick test con basilico fresco, ma la ricerca, con metodica ELISA, di IgE circolanti verso estratto di basilico ha dato esito negativo. Il quadro clinico/anamnestico, associato alla positività del prick by prick, è suggestivo di dermatite da contatto alle proteine. Tale entità, descritta per la prima volta nel 1976 da Hjorth and Roed-Petersen in lavoratori dell'industria alimentare, si caratterizza come una dermatite cronico-ricorrente in cui il contatto con alimenti proteici induce, entro 20-30 minuti, reazioni disidrosiformi/orticarioidi acute, accompagnate da intenso prurito. L'ipotesi patogenetica più accreditata è quella di una reazione di ipersensibilità mista di tipo I e IV verso allergeni proteici ad alto peso molecolare presenti negli alimenti. Fattori predisponenti riconosciuti sono l'atopia e le professioni comportanti lavori umidi. La diagnosi è per lo più confermata dal prick test positivo all'alimento fresco. Talvolta, ma non sempre, è possibile individuare IgE circolanti specifiche.

Parole chiave: dermatite da contatto alle proteine, basilico, dermatite da contatto professionale, atopia, prick by prick.

Summary. *Occupational protein contact dermatitis from basil.* A 39-year old woman, with a 8-year-history of allergic asthma from weed pollens, started working in a greenhouse as a basil plant picker and within 2 months developed severe vesicular hand dermatitis that would improve on holiday and relapse almost immediately after resuming work; prick test positive and patch test negative to fresh basil leaves. ELISA with fresh basil extract did not reveal any specific IgE antibody in the patient's serum. Protein contact dermatitis, first described in food handlers in 1976 by Hjorth and Roed-Petersen is defined as a chronic, recurrent dermatitis caused by contact with proteinaceous material. It is characterized by typical urticarial and/or vesicular flares arising, on a chronic eczematous background, within 20-30 minutes of contact with the causative food/substance. Recognized risk factors are atopy, chronic irritant dermatitis, wetwork and occupations or hobbies involving exposure to protein allergens. Diagnostic testing include prick test, patch test and skin food application (or manipulation) test with the triggering substance/s. Usually patch testing is negative, while prick-testing is positive, as in our case. This suggest an immediate type IgE-mediated reactivity, though circulating specific IgE can be detected only in some cases. The pathogenesis of protein contact dermatitis is still unclear but a combined hypersensitivity reaction type I and IV has been advocated.

Key words: protein contact dermatitis, basil, occupational contact dermatitis, atopy, prick by prick.

Introduzione

La dermatite da contatto alle proteine (DCP) è una rara patologia cutanea che si osserva in soggetti che per lavoro vengono a contatto con sostanze di origine animale o vegetale, contenenti allergeni proteici ad alto peso molecolare. Si caratterizza per un andamento cronico-ricorrente, costellato da manifestazioni accessuali

disidrosiformi e/o orticarioidi. Riconosce fattori favorenti ambientali, in particolare le condizioni di lavoro umido, e costituzionali, quali la diatesi atopica e la preesistenza di eczemi irritativi e/o allergici da contatto. La diagnosi si basa sul quadro clinico-anamnestico, avvalorato dalla positività del prick by prick test con l'agente causale sospetto. Solo in alcuni casi è possibile individuare IgE circolanti specifiche.

Sezione di Dermatologia, Di.S.E.M., Università di Genova.

Dr. ssa Rosella Gallo, Sezione di Dermatologia, Di.S.E.M., Università di Genova, Viale Benedetto XV 7, 16132 Genova (e-mail: rs.gallo@unige.it).

Il lavoro è stato presentato come comunicazione libera e premiato al 9° Congresso nazionale SIDAPA (Cervia, 22-24 ottobre 2009).

Accettato per la pubblicazione il 16 dicembre 2009.

Caso clinico

Una paziente di 39 anni, originaria del Marocco, è giunta alla nostra osservazione per una dermatite eczematosa palmare, bilaterale, insorta da circa 6 mesi. In anamnesi riferiva da 8 anni asma allergico con spiccata sensibilizzazione a graminacee e parietaria (RAST classe 7). Da un anno lavorava in una serra come raccogliitrice di basilico; dopo circa 2 mesi dall'inizio dell'attività lavorativa era iniziata una dermatite palmare. Il contatto con il basilico scatenava eritema, edema e prurito incoercibile seguiti, entro poche ore, da lesioni eczematose. Non si associava sintomatologia sistemica. L'eczema si era progressivamente cronicizzato ed in due occasioni la paziente si era rivolta al pronto soccorso dove era stata trattata con corticosteroidi topici e *per os* per sospetta "dermatite disidrosiforme da contatto".

Il quadro cutaneo era risolto durante le ferie estive, ma era recidivato quasi immediatamente al rientro dalle stesse, con intensità tale da impedire la prosecuzione del lavoro. Il medico curante, certificata l'inabilità lavorativa temporanea, la indirizzava a noi per accertamenti allergodiagnostici.

Quando è giunta alla nostra osservazione, la paziente presentava pulpiti e dermatite esfoliativa palmare in via di risoluzione. I patch test con serie standard SIDAPA e basilico fresco come tale hanno rivelato positività per profumi mix (++), balsamo del Perù (+) e nichel (+), senza rilevanza clinica attuale; il patch test con basilico risultava negativo sia a 30 minuti che a 48 e 72 ore.

I prick test per inalanti confermavano la riferita forte positività a parietaria (++++) e graminacee (++++) oltre a reazioni minori per betullacee (++) ed olivo (++) . Risultava anche nettamente positivo (++) il prick by prick test con basilico fresco, ricontrollato due volte. Tale positività, correlata con il quadro clinico-anamnestico, faceva porre diagnosi di DCP professionale.

Il siero della paziente veniva inviato al laboratorio Lofarma (Milano) per la ricerca, con metodica ELISA, di IgE circolanti verso le frazioni proteiche di un estratto di basilico fresco preparato *ad hoc*. L'analisi ha dato esito negativo.

La paziente ha cambiato lavoro, evitando il

contatto con il basilico, con definitiva risoluzione del quadro clinico.

Discussione

La DCP è una dermatite cronico-ricorrente, prevalentemente professionale, scatenata dal contatto con proteine di origine animale e vegetale.

Il termine "protein contact dermatitis" è stato coniato nel 1976 da Hjorth e Roed-Petersen¹ per descrivere una dermatite da contatto alle mani e agli avambracci osservata in 33 lavoratori danesi addetti alla preparazione di alimenti pronti. Casi simili, ma con denominazione diversa, erano già stati riportati da altri autori. Malten², nel 1968, aveva utilizzato il termine "eczema ibrido" per descrivere casi di dermatite scatenata dal contatto con proteine in soggetti affetti da dermatite atopica. Kanerva *et al*³ avevano utilizzato invece il termine di orticaria da contatto per descrivere quadri simili di dermatite ricorrente al volto ed alle mani in soggetti esposti professionalmente a semi di ricino presenti come contaminanti in sacchi di caffè.

I criteri diagnostici della patologia sono stati definiti da Vein *et al*⁴ nel 1983. Questi possono essere riassunti in quattro punti: 1) dermatite cronica ricorrente causata dal contatto con proteine, associata a 2) eruzioni acute orticarioidi/vescicolose che insorgono qualche minuto dopo il contatto con proteine, 3) test a lettura immediata spesso positivi, 4) patch test spesso negativi.

Si tratta di una patologia relativamente rara che interessa diverse categorie professionali, prevalentemente del settore alimentare, quali cuochi, fornai, personale di bar e ristoranti, pescatori, macellai, casalinghe, ma anche veterinari e giardinieri^{4,8}.

La dermatite si presenta comunemente come un eczema ad andamento cronico-ricorrente, intervallato da fasi acute, caratterizzate dall'insorgenza subitanea di vescicole e placche eritemato-pomfoidi entro pochi minuti (massimo 30 minuti) dal contatto con la sostanza causale⁹. Queste reazioni sono spesso accompagnate da un'intensa sintomatologia soggettiva (prurito, bruciore, dolore). Talora, se l'allergene viene ingerito, si possono associare angioedema della glottide e sintomi

gastroenterici; nel caso di allergeni volatili le reazioni cutanee possono essere accompagnate da rinocongiuntivite ed asma bronchiale^{10,11}. Queste ultime reazioni sono tuttavia poco comuni; sono state descritte soprattutto in soggetti atopici sensibilizzati al polline della betulla, per la nota somiglianza antigenica tra il polline della betulla e alcuni frutti, in particolare quelli della famiglia delle rosacee, come mela e pesca, e/o ortaggi.

Le sedi cutanee più colpite sono le mani, i polsi e gli arti superiori, raramente il volto. Alcuni casi di paronichia cronica sono considerati una variante di DCP che si manifesta con edema, eritema e prurito alla piega prossimale dell'unghia, soprattutto in fornitori di generi alimentari e in chi usa la gomma naturale del lattice^{12,13}.

I fattori di rischio per lo sviluppo della DCP comprendono tutte le condizioni che compromettono l'integrità della barriera cutanea, in particolare situazioni di lavoro umido, ovvero lavori che comportano il contatto prolungato delle mani con acqua, in particolare se associato all'uso di detersivi o di altre sostanze sgrassanti/irritanti, oppure l'uso prolungato di guanti di protezione ad azione occlusiva.

La DCP è favorita da eczemi preesistenti, quali dermatite atopica e dermatite da contatto irritante. La diatesi atopica è riportata nel 50% dei casi: le alterazioni della barriera cutanea caratteristiche dell'atopia favoriscono infatti la penetrazione di proteine sia a basso che ad alto peso molecolare¹⁴ che, secondo alcuni Autori⁵, sarebbero in grado di innescare una reazione allergica IgE-mediata, attraverso l'interazione con i recettori ad alta affinità presenti non solo sui mastociti, ma anche sulle cellule di Langerhans. Nei pazienti senza diatesi atopica la dermatite sarebbe invece favorita soprattutto da preesistenti condizioni infiammatorie aspecifiche, secondarie al contatto ripetuto con sostanze irritanti.

I meccanismi patogenetici non sono noti. Secondo una delle teorie più accreditate gli allergeni in causa indurrebbero una reazione di ipersensibilità mista di tipo I e di tipo IV⁵, sebbene tale ipotesi sia in contrasto con la frequente negatività del patch test con l'allergene specifico in questi pazienti. Alcuni Autori⁵ ritengono che si tratti di falsi negativi, dovuti ad errori metodologici, e suggeriscono la necessità di aumentare la concentrazione

dell'allergene ed il tempo di occlusione, oltre che di eseguire uno stripping nella sede di applicazione dei cerotti. Proteine ad alto peso molecolare come quelle in questione penetrano infatti con difficoltà attraverso la cute integra del dorso, sede tradizionale di applicazione dei patch test. Più semplicemente, le caratteristiche fasi acute della dermatite, a pochi minuti dal contatto con l'agente causale, potrebbero essere ricondotte a reazioni di tipo I sovrapposte ad una preesistente/concomitante condizione di dermatite irritante o allergica da contatto.

Gli allergeni responsabili non sono sostanze a basso peso molecolare, come accade nella classica allergia da contatto, ma proteine ad alto peso molecolare. Queste sono tradizionalmente suddivise in quattro gruppi: 1) proteine di frutta, verdura, piante e spezie; 2) proteine di origine animale; 3) proteine del grano; 4) enzimi⁹. Gli allergeni proteici di frutta e verdura sono in causa soprattutto in soggetti addetti alla preparazione di alimenti. Proteine di origine animale, presenti in particolare nelle interiora di bestie macellate o nel pesce crudo, sono la causa scatenante rispettivamente in macellai e pescatori, mentre i veterinari possono sviluppare la dermatite per contatto con il sangue o il liquido amniotico dei bovini¹⁶. In panettieri e fornai la dermatite è scatenata soprattutto dal frumento e dalla farina di segale, ma sono descritti anche casi dovuti all'alfa amilasi, un enzima usato come additivo di lievitazione⁶. Più raramente casi di DCP sono stati segnalati in lavoratori che manipolano enzimi proteici di origine batterica o vegetale, utilizzati per la produzione di saponi e prodotti farmaceutici.

La diagnosi si avvale, oltre che di un'accurata anamnesi e dell'esame clinico, di diversi test allergodiagnostici comprendenti il prick test, l'open test (simile al SAFT o Skin Food Application Test, esame utilizzato per la diagnosi di allergia agli alimenti nei bambini atopici), il patch test e la ricerca delle IgE specifiche. L'esame più attendibile e più utilizzato è il prick test eseguito sia con estratti commerciali che, soprattutto, con alimento fresco (prick by prick). I patch test sono spesso negativi. Lo scratch patch test è utile, ma può dare a volte reazioni falsamente positive, da irritazione^{8,16}. La ricerca delle IgE nel siero è un'indagine utile se si conoscono le componenti proteiche

dell'allergene; tuttavia risulta spesso negativa perché la maggior parte degli allergeni in causa non sono stati ancora identificati. Ciò può essere riconducibile, probabilmente, ad inadeguatezze metodologiche¹⁷.

La diagnosi differenziale include l'orticaria da contatto (immunitaria e non immunitaria), la dermatite atopica, la dermatite irritante da contatto e la dermatite allergica da contatto, condizioni che, come già detto, possono peraltro coesistere e giocare un ruolo favorente.

Il nostro caso soddisfa tutti i criteri diagnostici della DCP: condizioni predisponenti di diatesi atopica e di lavoro umido, contatto professionale con basilico e prick by prick test con basilico positivo. Il basilico (*Ocimum basilicum*) è una pianta annuale che appartiene alla famiglia delle *Lamiaceae*, di cui fanno parte anche la menta, il timo ed il rosmarino. Coltivato come pianta aromatica, è utilizzato ampiamente in cucina, in particolare in Liguria dove è molto diffusa la coltivazione in serra.

Le allergie da *Lamiaceae* sono assai rare e in letteratura sono riportati solo 2 casi di allergia al basilico, con tipica sintomatologia IgE-mediata (orticaria/angioedema, rinorrea e dispnea), entrambi dopo ingestione di pesto alla genovese¹⁸. E' da sottolineare che la nostra paziente non riferiva alcuna sintomatologia in seguito all'ingestione di basilico e rappresenta il primo caso di dermatite da contatto descritto in letteratura.

Ringraziamenti: Gli autori ringraziano il Reparto ricerche dell'azienda Lofarma SpA di Milano.

Bibliografia

1. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28.
2. Malten KE. The occurrence of hybrids between contact allergic eczema and atopic dermatitis and their significance. *Dermatologica* 1968; 136: 404.
3. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Long-lasting contact urticaria from castor bean. *J Am Dermatol* 1990; 23: 351.
4. Veien Nh, Hattel T, Justesen O, et al. Causes of eczema in food industry. *Derm Beruf Umwelt* 1983; 31: 84.
5. Janssens V, Morren M, Doms-Goossens A, et al. Protein contact dermatitis: myth or reality? *Br J Dermatol* 1995; 132: 1.
6. Boehncke WH, Pillekamp H, Gass S, et al. Occupational protein contact dermatitis caused by meat and fish. *Intern Journal Dermat* 1998; 37: 358.
7. Virgili A, Ligrone L, Bacilieri S, et al. Protein contact dermatitis in a fisherman using maggots of a flesh fly as bait. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 262.
8. Levin C, Warshaw E. Protein contact dermatitis: allergens, pathogenesis and management. *Dermatitis* 2008; 19: 241.
9. Doutre MS. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 419.
10. Taravainen K, Salonen JP, Kanerva L, et al. Allergy and toxicodermia from shiitake mushroom. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 64.
11. Kanerva L, Estlander T, Aalto-Korte K, et al. Occupational protein contact dermatitis and rhinoconjunctivitis caused by spathe flowers. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 369.
12. Tosti A, Guerra L, Morelli R, et al. Role of food in the pathogenesis of chronic paronychia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 706.
13. Kanerva L. Occupational protein contact dermatitis and paronychia from natural rubber latex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 504.
14. Amado A, Jacob SE. Contact dermatitis to food. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 4528.
15. Langeveld-Wildschut EG, van Marion AM, Thepen T, et al. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 66.
16. Amaro C, Goossens A. Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: a review. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 67.
17. Kanerva L, Pajari-Backas M. IgE-mediated RAST-negative occupational protein contact dermatitis from taxonomically unrelated fish species. Radioallergosorbent test. *Contact Dermatitis* 1999 ; 41: 295.
18. Vartholomaios S, Pitsios C, Mikos N, et al. Allergy to basil, a *Lamiaceae* herb. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 345.

Il cellulare: una causa emergente di dermatite allergica da contatto

Monica Corazza, Sara Minghetti, Oriele Sarno, Michela Ricci, Stefania Zauli e Annarosa Virgili

Riassunto. La dermatite allergica da contatto (DAC) da cellulare è una patologia emergente, che predilige il sesso femminile e che tipicamente si manifesta con lesioni eczematose al volto di adolescenti e giovani-adulti. Gli allergeni responsabili di questa dermatite sono nichel solfato, il più comune e diffuso sensibilizzante da contatto, e potassio bicromato, due metalli contenuti e rilasciati da svariate componenti metalliche dei cellulari. Sebbene siano state emanate normative europee che limitano il contenuto ed il rilascio di nichel da parte di alcuni oggetti destinati a rimanere a lungo a contatto con la cute, tali restrizioni non sono state estese anche ad altri metalli e ad oggetti quali i cellulari. Presentiamo 2 casi di DAC da nichel solfato contenuto e rilasciato dalle componenti metalliche del cellulare.

Parole chiave: cellulare, dermatite allergica da contatto, nichel, metalli.

Summary. *Mobile phone: a modern cause of allergic contact dermatitis.* Over the past few years, allergic contact dermatitis to metals contained in mobile phones are increasingly reported. Contact dermatitis due to mobile phones mainly affects young women and is prevalently localized on the side of the face where the metallic parts are in direct contact with the skin. Tinea faciei and discoid lupus erythematosus are the most frequent misdiagnoses. Both potassium dichromate and nickel sulphate are the most frequent metals that cause this allergic dermatitis. In fact nickel is the most common contact sensitizer and nickel allergy is a world-wide problem mainly caused by nickel-releasing metals in prolonged contact with the skin. European and national legislations have been formulated with the aim of preventing contact dermatitis; in particular the "EU nickel directive", introduced in 1994, limits nickel content and release in some types of products. We report 2 cases of allergic contact dermatitis observed in young women due to the metallic parts of mobile phones.

Key words: mobile phone, nickel, allergic contact dermatitis, metal allergy.

Introduzione

La dermatite allergica da contatto (DAC) da cellulare è una patologia emergente, descritta per la prima volta nel 2000 da un gruppo di Autori italiani¹; da allora le segnalazioni di questa dermatite sono progressivamente aumentate e ad oggi la letteratura riporta circa una ventina di casi²⁻⁹.

La DAC da cellulare è stata descritta in adolescenti ed in giovani adulti, ovvero in quelle fasce di età in cui l'uso del cellulare tende ad essere eccessivo.

Gli allergeni responsabili dei casi di DAC da cellulare finora descritti sono il nichel solfato ed il potassio bicromato, due metalli contenuti e rilasciati da componenti metalliche dei

cellulari quali tasti, cursori menù, cornici dei display etc.

Sebbene siano in vigore, con lo scopo di prevenzione delle dermatiti allergiche, normative europee preposte al controllo del contenuto e del rilascio di nichel da prodotti a contatto con la cute, questo metallo continua ad essere la più comune causa di DAC.

Presentiamo 2 ulteriori casi di DAC a nichel solfato contenuto e rilasciato dalle componenti metalliche del cellulare.

Caso 1

Una ragazza di 17 anni presentava, da circa 6 mesi, 2 chiazze eczematose, nummulari, scarsamente pruriginose, bilateralmente a livello

della regione angolo-mandibolare (figura 1a). La paziente negava una storia personale o familiare di malattie allergiche od atopia; riferiva inoltre di avere già utilizzato senza beneficio corticosteroidi ed antimicotici topici in seguito a precedenti diagnosi di lupus eritematoso cutaneo cronico e di tinea faciei. Venivano eseguiti patch test con la serie standard SIDAPA che risultavano positivi a nichel solfato (++ a 48 h e +++ a 72 h). Una più attenta valutazione clinico-anamnestica evidenziava come le lesioni erano comparse esattamente dove la cute del volto della paziente veniva a contatto con una porzione metallica del cellulare, in questo caso il cursore menù (figura 1b).

Caso 2

Una studentessa di 24 anni lamentava la persistenza, da circa un anno, di chiazze eritemato-desquamative multiple, escoriate, pruriginose, in sede auricolare e preauricolare sinistra (figura 2a). Le lesioni erano rimaste inalterate nonostante il ricorso a più cicli di

terapia con corticosteroidi ed antimicrobici topici. La paziente, affetta da diabete mellito di tipo I dall'età di 7 anni, riferiva intolleranza a metalli, diatesi atopica (incremento delle IgE plasmatiche associate a ricorrenti episodi di rinite allergica), allergia da contatto a *para*-fenilendiamina ed allergia ad amoxicillina. Nel sospetto di una dermatite da contatto venivano eseguiti patch test con la serie standard SIDAPA che evidenziavano positività a nichel solfato (++ a 48 h e +++ a 72 h). Anche in questo caso era clinicamente apprezzabile una netta corrispondenza tra la sede di comparsa delle lesioni e la parte metallica del telefono con cui veniva a contatto la cute del volto della paziente, ovvero la cornice delimitante il display (figura 2b).

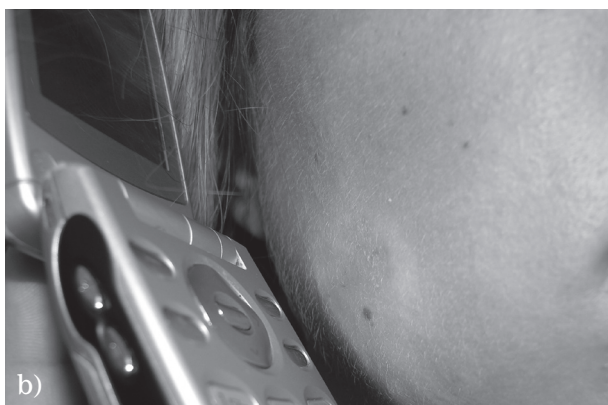


Figura 1 – a) Chiazza eczematosa rotondeggiante a livello della regione mandibolare b) causata dal cursore menù del cellulare.



Figura 2 – a) Chiazze eritemato-squamo-crostose in sede auricolare e preauricolare sinistra, b) da cornice metallica delimitante il display.

Tabella I - *Casi di DAC da cellulare riportati in letteratura.*

Bibliografia (No.)	Pazienti osservati (No.)	Età	Sesso	Storia di allergia a metalli	Sede	Allergeni causali
(3)	8	54	M	-	Orecchio	Potassio bicromato
		32	F	+	Orecchio	Potassio bicromato, cobalto
		27	F	+	Regione preauricolare	Potassio bicromato, nichel solfato
		19	M	+	Regione preauricolare	Potassio bicromato, nichel solfato, indium
		25	F	-	Regione preauricolare	Potassio bicromato, cobalto
		18	M	-	Regione preauricolare	Potassio bicromato
		14	M	-	Regione preauricolare	Potassio bicromato
		35	F	-	Regione preauricolare	Potassio bicromato
(2)	3	35	F	-	Regione preauricolare	Potassio bicromato
		18	M	-	Guancia	Potassio bicromato
		14	M	-	Guancia	Potassio bicromato
(5)	1	25	F	+	Regione preauricolare, orecchio, guancia	Nichel solfato
(6)	1	18	M	-	Regione preauricolare, mani	Nichel solfato
(1)	2	32	F	+	Mento	Nichel solfato
		36	F	-	Guancia	Nichel solfato
(7)	1	28	F	+	Guancia	Nichel solfato
(4)	1	19	F	-	Regione preauricolare, mani	Nichel solfato
(9)	1	25	F	+	Guancia	Nichel solfato
(8)	1	38	M	-	Superficie antero-laterale cosce	Nichel solfato

Discussione

Abbiamo descritto 2 casi di DAC da cellulare, indotta dal nichel solfato contenuto e rilasciato da diverse componenti metalliche (cursore menù e cornice display) di 2 diversi tipi di telefoni cellulari.

Allo stato attuale, non sono note la durata e l'intensità delle esposizioni cute-cellulare necessarie affinché l'utilizzo del telefonino possa indurre una sensibilizzazione ad uno dei suoi componenti nel soggetto predisposto od elicitarne una DAC nel paziente già sensibilizzato. È possibile che, accanto ad un utilizzo prolungato del cellulare, fattori facilitanti siano il sudore e le elevate temperature⁴.

La revisione dei casi di DAC da cellulare riportati in letteratura dal 2000 ad oggi permette di delineare il profilo epidemiologico di questa nuova dermatite da contatto (tabella I). Tale patologia è sicuramente prevalente

nell'età giovane-adulta (14-38 anni): un unico caso è stato osservato in un uomo di 54 anni. La predilezione per il sesso femminile (11 casi su 19) sembra dovuta ad un maggiore utilizzo del cellulare da parte delle donne, ma soprattutto alla maggiore prevalenza della sensibilizzazione a nichel nella popolazione femminile europea (24,9% femmine vs 7,8% maschi)¹⁰. In Italia, l'indagine GIRDCA¹¹ condotta dal 1994 al 1998 indica che la percentuale di soggetti di età inferiore ai 25 anni sensibilizzati a nichel si attesti al 30%.

Sebbene anche le mani vengano ripetutamente a contatto con il telefonino, i casi di DAC da cellulare sono tipicamente descritti al volto (guance, regione preauricolare, orecchie, mento); in 2 soli casi si è riscontrato il contemporaneo coinvolgimento di mani e volto^{5,6} ed in un unico caso la DAC era presente esclusivamente alle cosce⁸.

Anche se più della metà dei pazienti (12 su

19) non sapeva di essere allergico ai metalli, nichel solfato e potassio bicromato sono i due allergeni responsabili della totalità dei casi di DAC da cellulare riportati in letteratura. Non è da escludere che anche altri metalli sensibilizzanti presenti nelle parti metalliche dei telefonini, quali cobalto, iridium, indium, possano essere in futuro chiamati in causa^{2,3}.

La "UE Nickel Directive" (94/27/CE del 30/06/1994)¹² stabilisce che gli oggetti destinati a permanere a lungo a contatto con la cute (come bottoni, cerniere, orologi, bigiotteria, etc) non devono rilasciare una quantità di nichel superiore ai 0,5 µg/cm²/settimana. La normativa però non ha esteso tali restrizioni anche a strumenti tecnologici, come i telefoni cellulari, divenuti beni di consumo di massa solo diversi anni più tardi^{4,12,13}. La presenza di metalli è tutt'ora raramente segnalata nella scheda tecnica dei dispositivi elettronici immessi sul mercato dalle aziende produttrici, in quanto le vigenti normative europee non impongono a quest'ultime tali precisazioni.

La quantità di nichel solfato rilasciata da oggetti metallici può essere rilevata tramite un test rapido denominato "DMG (dimetilglossima) spot test" facilmente reperibile sul mercato. Un test positivo, che si evidenzia con il color rosso ciliegia del tampone, indica una cessione di nichel superiore a 0,5 µg/cm²/settimana^{7,14}. Il DMG Spot test può essere di aiuto al dermatologo nella diagnosi di DAC da cellulare in un paziente con un quadro clinico-anamnestico suggestivo e con patch test positivi al nichel solfato o nel caso di un paziente con eczema cronico-refrattario di mani e volto che riferisca un utilizzo assiduo del cellulare.

Considerato il numero crescente di casi riportati in letteratura, la DAC da cellulare dovrebbe essere inserita tra le diagnosi differenziali di dermatiti delle mani e/o del volto, soprattutto in adolescenti ed in persone che utilizzino frequentemente il telefonino. Infine, si ricorda che tali lesioni risolvono semplicemente ricoprendo il telefonino con un copri-cellulare od utilizzando il viva voce o idonei auricolari.

Bibliografia

1. Pazzaglia M, Lucente P, Vincenzi C, et al. Contact dermatitis from nickel in mobile phones. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 362.
2. Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. Cellular phone dermatitis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 272.
3. Seishima M, Oyama Z, Oda M. Cellular phone dermatitis with cromate allergy. *Dermatology* 2003; 207: 48.
4. Livideanu C, Giordano-Labadie F, Paul C. Cellular phone addiction and allergic contact dermatitis to nickel. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 130.
5. Wohrl S, Jandl T, Stingl G, et al. Mobile telephone as new source for nickel dermatitis. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 113.
6. Bercovitch L, Luo J. Cellphone contact dermatitis with nickel allergy. *CMAJ* 2008; 178: 23.
7. Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, et al. The outcome of dimethylglyoxime testing in a sample of cell phones in Denmark. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 38.
8. Guarnirei F, Cannavò SP. Un insolito caso di "cell phone dermatitis". *Atti congresso SIDAPA 2009*.
9. Fausti V, Gallo R. DAC da cellulare. *Atti congresso SIDAPA 2009*.
10. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, et al. Patch testing in children, adults and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 119.
11. Lisi P, Stingenti L, Pigatto P, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulla dermatite da contatto in Italia (1994-1998). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 30.
12. European Parliament and Council Directive 94/27/EEC. *Official Journal of the European Communities*, 22-07-1994 no. L 188/1-2 (nickel).
13. Lidèn C. Legislative and preventive measures related to contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 65.
14. Mennè T, Rasmussen K. Regulation of nickel exposure in Denmark. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 57.

Un caso di pseudocromidrosi blu del dorso delle mani da coloranti per tessuti

Francesco Savoia¹, Michela Tabanelli¹, Roberto Bacchilega¹, Caterina Stinchi¹, Andrea Valenti² e Giuseppe Gaddoni¹

Riassunto. Riportiamo il caso di una bambina di 11 anni giunta alla nostra osservazione per una colorazione blu persistente del dorso delle mani. L'anamnesi e gli esami microbiologici per batteri, risultati negativi, hanno consentito di porre diagnosi di pseudocromidrosi blu da coloranti dei tessuti, provocata dal tic da strofinamento contro i jeans. Il nostro caso evidenzia come i coloranti presenti negli indumenti siano una delle cause più frequenti di pseudocromidrosi e che la cattiva qualità degli indumenti possa provocare sempre più spesso patologie dermatologiche.

Parole chiave: pseudocromidrosi, coloranti per tessuti, colorante blu, jeans, mani.

Summary. *Blu pseudochromhidrosis of the back of the hands from fabric dyes: a case report.* The case of a 11-year-old girl referring a blue discoloration of the back of hands, 10 days lasting, is reported. The anamnesis and the exclusion of a bacterial origin allowed a definite diagnosis of blue pseudochromhidrosis due to fabric dyes by contact with blue jeans. Our case highlights that clothes' dyes are the most frequent cause of pseudochromhidrosis and that low quality clothes frequently provoke dermatologic diseases.

Key words: pseudochromhidrosis, textile dyes, blu dye, jeans, hands

Introduzione

Il termine pseudocromidrosi è impiegato per definire una colorazione del sudore, altrimenti incolore, che avviene a livello della superficie cutanea. Differisce dalla cromidrosi in quanto in quest'ultima le ghiandole apocrine o eccrine producono e secernono un sudore già pigmentato¹.

Tra le cause principali della pseudocromidrosi vi sono sostanze chimiche, quali i coloranti ed i prodotti cromogenici di origine batterica (*Corynebacterium sp.*).

Caso clinico

Descriviamo il caso di una bambina di 11 anni, affetta fin dalla prima infanzia da una forma severa di epilessia, in trattamento far-

macologico cronico con carbamazepina, che si presentò nel nostro ambulatorio di Dermatologia per la comparsa, da circa 10 giorni, di una colorazione bluastra a livello del dorso di entrambe le mani (figura 1).

La paziente non presentava sintomi e la restante obiettività clinica (dermatologica, cardiologica e polmonare) era nella norma, così come un'emogasanalisi eseguita nel Pronto Soccorso pediatrico. All'anamnesi la madre riferiva che la bambina non assumeva farmaci di colore blu, che non aveva assunto altri farmaci eccetto carbamazepina e che il colore era rimasto invariato nonostante avesse provato a lavare più volte le mani della figlia.

La paziente veniva quindi invitata a lavarsi le mani con un comune detergente, senza esito positivo. Successivamente si impiegava un disinfettante a base alcolica, strofinato con garze di cotone, che consentiva la rimozione

¹Unità aziendale di Dermatologia, AUSL Ravenna;

²Unità semplice di Pediatria, Dipartimento Maternità, Infanzia, Età evolutiva, Ospedale Umberto I, Lugo (Ravenna).

Il lavoro è stato presentato come poster al 9° Congresso nazionale SIDAPA (Cervia, 22-24 Ottobre 2009).

Dr. Francesco Savoia, Ospedale civile Umberto I, Viale Dante 10, 48022 Lugo (Ravenna) (e-mail: francesco.savoia@ausl.ra.it).

Accettato per la pubblicazione il 16 dicembre 2009.



Figura 1 - Colorazione bluastro del dorso delle mani.

del colore (figura 2). Questo però ricompariva nell'arco di 5 minuti, sempre nella medesima sede. L'esame colturale per miceti e per batteri risultarono negativi.

Al momento della visita osservammo che la bambina strofinava le mani tra le cosce, contro i jeans che in quel momento indossava, con un movimento oscillatorio e ripetitivo del tronco. Sugerimmo quindi di evitare di indossare per alcuni giorni quei pantaloni, che erano stati recentemente acquistati al mercato cittadino, e si osservò una completa risoluzione del quadro clinico in circa 7 giorni. Nonostante ripetuti lavaggi in lavatrice, il riutilizzo di quel paio di jeans provocò nuovamente la comparsa del colore blu al dorso della mani e venne quindi posta una diagnosi di pseudocromidrosi blu, dovuta al tic da strofinamento contro i jeans.

Discussione

Il nostro caso permette di confermare che i coloranti presenti negli indumenti sono una delle cause più frequenti di pseudocromidrosi.



Figura 2 - Rimozione del colore con garze di cotone imbevute di disinfettante a base alcolica.

Una delle prime segnalazioni di pseudocromidrosi da indumenti si riferisce ad alcuni assistenti di volo americani che avevano presentato una colorazione rossa della cute dovuta alle uniformi da lavoro². Altri casi riportati in letteratura di pseudocromidrosi delle mani sono quelli di Yoshida *et al*³, che ne hanno riferiti 2 dopo accidentale utilizzo di fazzoletti autoabbronzanti per pulirsi le mani, e quello di Takita *et al*⁴, che hanno descritto un caso dovuto al contatto con diidrossiacetone in un lavoratore di un'industria chimica. Questi ultimi Autori hanno inoltre precisato che i coloranti quali bromofenolo e quinazarina possono causare un cambio immediato del colore del sudore e della cute; il nostro caso, pertanto, può rientrare in questo ambito.

Per poter effettuare una diagnosi corretta, l'anamnesi e l'osservazione del paziente sono fondamentali, così come l'esecuzione di tamponi cutanei per escludere forme di origine batterica. Queste ultime sono principalmente causate da *Corynebacterium sp.* o *Piedraia* e possono manifestarsi con un colore rosso o blu del sudore a livello cutaneo; la terapia consiste nell'impiego di antibiotici, sia locali (eritromicina) che sistemici (eritromicina, claritromicina)⁵⁻⁷.

E' inoltre importante escludere una dermatite artefatta, provocata dal paziente stesso; in questi casi è necessaria un'accurata valutazione psichiatrica⁸.

Preme di sottolineare infine come indumenti di cattiva qualità provochino, con sempre maggior frequenza, patologie dermatologiche e quindi siano potenzialmente nocivi per i consumatori, come nel caso da noi riportato.

Bibliografia

1. Champion RH. Chromhidrosis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al (eds). Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, 6th Edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998; 1985.
2. Poh-Fitzpatrick MB. Red sweat. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 481.
3. Yoshida R, Kobayashi S, Amagai M, et al. Brown palm pseudochromhidrosis. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 237.
4. Takita Y, Ichimiya M, Yamaguchi M, et al. A case of pseudochromhidrosis due to dihydroxyacetone. *J Dermatol* 2006; 33: 230.
5. Hill S, Duffill M, Lamont D, et al. Pseudochromhidrosis: blue discoloration of the head and neck. *Australas J Dermatol* 2007; 48: 239.
6. Thami GP, Kanwar AJ Mamta. Red facial pseudochromhidrosis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1219.
7. Singal A, Thami GP. Red pseudochromhidrosis of the neck. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 548.
8. MacSween RM, Millard LG. A green man. *Arch Dermatol* 2000; 136: 115.

Criopanniculite da contatto con ghiaccio in una donna adulta

Gallo Rosella, Fausti Valentina, Rongioletti Franco e Parodi Aurora

Riassunto. La panniculite da freddo è una patologia infiammatoria del tessuto sottocutaneo, scatenata dall'esposizione al freddo. Si osserva, tipicamente, nella stagione invernale, sulle guance e sul mento di bambini piccoli, nei quali sembra favorita dalla peculiare composizione del tessuto adiposo. Più raramente è stata descritta in donne giovani dedite ad attività sportive, in particolare l'equitazione, esercitate all'aperto nella stagione fredda. Viene descritto un insolito caso di criopanniculite in una donna di 43 anni inviata con la richiesta di esecuzione di test del cubetto di ghiaccio per sospetta orticaria da freddo. La paziente riferiva una lesione eritemato-edematosa urente, insorta alla superficie interna della coscia sinistra 24 ore dopo l'applicazione del ghiaccio per un trauma. La lesione è risolta con esito brunastro in 3 settimane. Il test del cubetto di ghiaccio, eseguito sul ginocchio contro-laterale, era negativo a 15 minuti e a 24 ore ma induceva, a 72 ore, la comparsa di una lesione nodulare flogistica e dolente. L'esame istologico della lesione primitiva rivelava un quadro di panniculite lobulare, compatibile con la diagnosi di panniculite da freddo. Il caso appare alquanto eccezionale in considerazione dell'età della paziente e dell'evento scatenante.

Parole chiave: panniculite da freddo, criopanniculite da contatto, donne adulte, test del cubetto di ghiaccio.

Summary. *Contact panniculitis from ice in an adult woman.* Cold panniculitis is an inflammatory disease of the subcutaneous tissue induced by cold exposure. It is usually observed during the cold season on the cheeks and/or chin of infants, probably favoured by the peculiar chemical composition of their subcutaneous fat. Adults are rarely affected, though the condition has been reported to occur in obese women, particularly at the thighs, in association with sport induced micro-traumas. We describe a 43-year-old lady who was referred for an ice cube test with the suspicion of cold urticaria. She reported developing an erythematous burning plaque at the inner aspect of her left thigh 24 hours after the application of an ice pack for a trauma. The lesion resolved in 3 weeks with residual hyperpigmentation. An ice cube test performed at the right knee was negative at 15 mins and 24 hrs but induced an inflamed, painful plaque after 72 hrs. Hystology revealed lobular panniculitis. The clinical and hystological pictures were consistent with the diagnosis of cold panniculitis. This case is quite unusual considering the age of the patient and the triggering factor.

Key words: panniculitis from ice, contact panniculitis, adult women, ice cube test.

Introduzione

La panniculite da freddo fa parte dell'ampio ed eterogeneo gruppo delle panniculiti lobulari in cui l'infiltrato infiammatorio, a differenza di quelle settali, coinvolge i lobuli adiposi. Si manifesta clinicamente con noduli eritematosi, talvolta dolenti, che compaiono in aree cutanee esposte al freddo dopo un intervallo di circa 48-72 ore. Colpisce tipicamente i neonati, nei quali sarebbe favorita dal maggior contenuto di acidi grassi saturi del tessuto adiposo rispetto agli adulti. Rari casi sono

stati descritti anche nell'età adulta, soprattutto in giovani donne obese e/o che praticano per molte ore alcuni tipi di sport invernali. La prognosi è buona e spesso non è necessaria alcuna terapia. Nella maggior parte dei casi le lesioni si risolvono in 2 o 3 settimane con esiti discromici, mai atrofici¹.

Caso clinico

Una donna di 43 anni è stata inviata alla nostra Sezione per eseguire il test del cubetto

Sezione di Dermatologia, Di.S.E.M., Università di Genova.

Dr. ssa Rosella Gallo, Sezione di Dermatologia, Di.S.E.M., Università di Genova, Viale Benedetto XV 7, 16132 Genova (e-mail: rs.gallo@unige.it).

Accettato per la pubblicazione il 16 novembre 2009.

di ghiaccio per sospetta orticaria da freddo. La paziente riferiva di aver applicato circa 3 settimane prima, in seguito ad un trauma, un impacco di ghiaccio al ginocchio sinistro; il giorno seguente, nella stessa sede, era comparsa una lesione eritemato-edematosa urente. Un episodio analogo, ma meno intenso, sempre scatenato dall'applicazione di ghiaccio, si era verificato qualche mese prima al ginocchio controlaterale e si era risolto senza esiti dopo alcuni giorni di trattamento con corticosteroidi topici.

L'anamnesi familiare e quella personale erano negative per diatesi atopica e orticaria comune. La paziente riferiva tiroidite di Hashimoto ed ipertensione arteriosa, controllate farmacologicamente. Riferiva inoltre, 2 anni prima, un episodio di morfea all'addome, attualmente risolto. Portava in visione esami ematochimici recenti, comprensivi di emocromo con formula, funzionalità tiroidea, complementemia (C3, C4) e autoimmunità (ANA, ENA), tutti nella norma.

All'esame obiettivo la paziente appariva sovrappeso, con cellulite evidente agli arti inferiori. Alla superficie mediale del ginocchio sinistro si apprezzava una chiazza rosso-brunstra, di 6x3 mm, non dolente né dolorabile alla palpazione; all'addome erano visibili macchie brunastre da pregressa morfea.

Il test del cubetto di ghiaccio sulla cute sana del ginocchio destro ha dato esito negativo a 15 minuti. Il test era negativo anche ad un controllo dopo 24 ore, per cui, sospettando una forma di panniculite, abbiamo eseguito una biopsia cutanea della lesione in via di risoluzione del ginocchio sinistro per esame istologico ed immunofluorescenza diretta (IFD). Due giorni dopo la paziente notava la comparsa di una lesione intensamente eritematosa, edematosa e dolente nella sede del test (figura 1).

L'esame istologico mostrava un ricco infiltrato infiammatorio linfo-istiocitario con aspetti di lipofagia, suggestivo di panniculite lobulare (figura 2). L'IFD mostrava depositi granulari di IgM e C3 alla giunzione dermoepidermica e depositi di IgM alla parete dei vasi nel derma.

In base all'anamnesi ed al quadro clinico ed istologico è stata posta diagnosi di panniculite da freddo. Gli accertamenti ematochimici già eseguiti venivano integrati con la ricerca di crioglobuline e criofibrinogeno, risultati

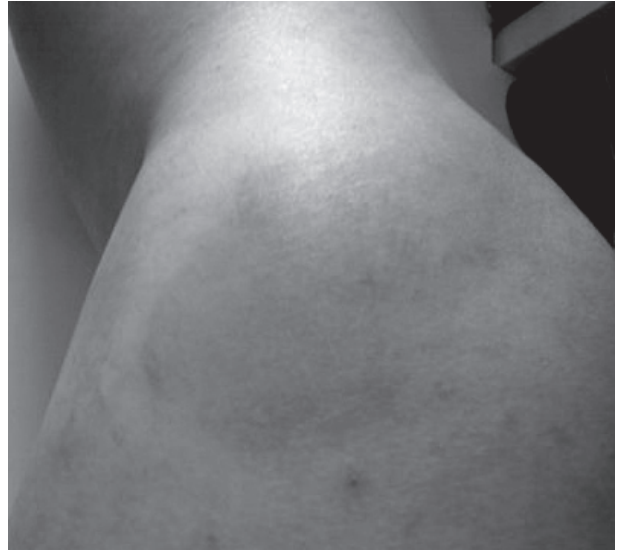


Figura 1 - Lesione eritemato-edematosa del ginocchio destro, insorta dopo 48 ore nella sede del test del cubetto di ghiaccio.

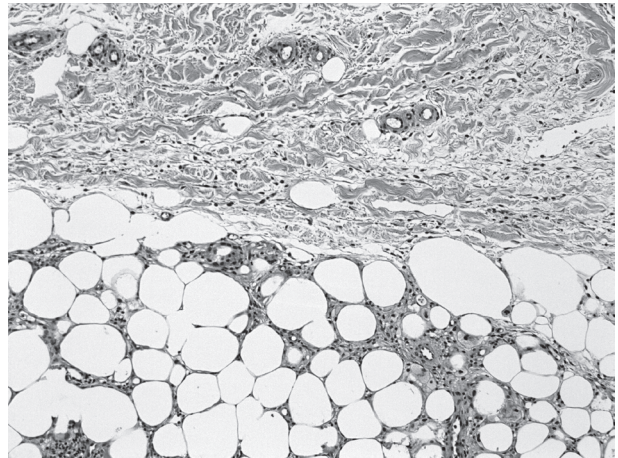


Figura 2 - Ricco infiltrato infiammatorio linfo-istiocitario localizzato nei lobuli adiposi del sottocute, suggestivo di panniculite lobulare (EE, 10x).

peraltro negativi. E' stata consigliata terapia corticosteroidea topica, con rapida risoluzione della lesione indotta dal test.

Discussione

La panniculite da freddo fa parte delle ipodermi lobulari fisiche e si caratterizza per essere provocata dall'azione diretta del freddo sulla cute. E' una patologia abbastanza frequente nei paesi freddi, mentre è più rara e quindi di più difficile diagnosi nei paesi a clima caldo/temperato. Comprende due forme principali: la citosteatonecrosi del bambino, o malattia di Haxthausen, e la citosteatonecrosi dell'adulto, detta anche panniculite delle

cavallerizze¹.

La panniculite da freddo è osservata soprattutto in neonati e bambini, senza distinzione di sesso, ed è tanto più frequente quanto minore è l'età². Nel 1928 Lemez³ dimostrò che, applicando ghiaccio sulla guancia per 50 secondi, era possibile indurre la comparsa di un nodulo sottocutaneo nel 100% dei neonati e nel 40% dei bambini di 6 mesi, mentre la percentuale scendeva con l'aumentare dell'età. La netta prevalenza nei neonati si spiegherebbe con la peculiare composizione chimica del loro tessuto adiposo, particolarmente ricco di acidi grassi saturi, quale l'acido palmitico, con punto di solidificazione elevato che, a bassa temperatura, favorisce la cristallizzazione del grasso. Negli adulti invece, il tessuto adiposo è rappresentato da acidi grassi insaturi, come l'acido oleico, e la temperatura di solidificazione è più bassa¹.

Clinicamente la panniculite da freddo si manifesta con lesioni nodulari e/o placche eritematose, generalmente asintomatiche, talvolta dolenti e pruriginose. Nei bambini le sedi corporee più colpite sono le guance ed il mento, perché più ricche di tessuto adiposo e più esposte al freddo ambientale rispetto al resto del corpo. In altri casi le lesioni possono comparire in aree di contatto diretto della cute con ghiaccio, per esempio in seguito all'applicazione di impacchi ghiacciati su traumi o vaccinazioni⁴, ma anche per contatto con bibite fredde o ghiaccioli ("lollipop panniculitis"). Sono stati inoltre descritti, in adolescenti prepuberi, casi di panniculite unilaterale dolente in regione scrotale, peraltro di dubbia interpretazione patogenetica⁵.

Negli adulti la panniculite da freddo è molto meno frequente e prende il nome di "panniculite delle cavallerizze" perché è stata descritta soprattutto in donne giovani che praticano l'equitazione all'aperto nei mesi freddi⁶. Altri sport associati possono essere lo sci ed il ciclismo. In questi casi le lesioni sono localizzate tipicamente alle cosce dove sono favorite, oltre che dal freddo, dall'attività sportiva e dall'uso di indumenti stretti che rallentano la circolazione sanguigna. Ancor più raramente l'obesità e l'uso di pantaloni e stivali stretti possono favorire l'insorgenza delle lesioni in donne che non praticano attività sportive. È stato ipotizzato che, nell'adulto, una dieta ricca di acidi grassi saturi possa modificare la

composizione lipidica del tessuto sottocutaneo, favorendo una condizione simile a quella che si ha nei neonati¹. Eccezionalmente la panniculite delle cavallerizze è stata descritta in associazione a crioglobulinemia⁶. Generalmente le lesioni negli adulti esordiscono come aree rosso-violacee, pruriginose, che evolvono in placche e/o noduli violacei dolenti, talvolta ulcerati o crostosi.

Sia nel bambino che nell'adulto le lesioni vanno incontro a risoluzione spontanea nell'arco di 3 mesi, lasciando spesso esiti transitori brunastri. Solo in alcuni casi si possono verificare complicanze quali fistolizzazione o calcificazione.

Istologicamente la criopanniculite è caratterizzata da una intensa reazione infiammatoria nei lobuli adiposi, ma talvolta anche nei setti, con un infiltrato di linfociti ed istiociti, in genere più evidente nella zona di transizione tra il derma e il sottocute. Le pareti dei vasi appaiono ispessite senza che vi siano franchi segni di necrosi fibrinoide o di vasculite. In alcuni casi di lesioni biopsiate a 72 ore dalla comparsa clinica si può osservare necrosi degli adipociti che esita in piccoli spazi cistici circondati da istiociti. Può essere presente mucina⁷.

La diagnosi è agevole se la patologia si verifica nei bambini e nella stagione fredda, mentre può risultare difficile nell'età adulta e nei climi caldi. La diagnostica differenziale comprende altre forme di panniculite, quali i pernioni, il lupus pernioso e, limitatamente ai bambini, lo sclerema neonatorum e la necrosi del tessuto sottocutaneo dei neonati⁸. L'orticaria da freddo non è comunemente citata tra le possibili diagnosi differenziali, sebbene siano descritti in letteratura casi eccezionali di orticaria da freddo ritardata che potrebbero giustificare il sospetto diagnostico prospettato inizialmente nella nostra paziente. Si tratta di una forma di orticaria-angioedema localizzata che insorge nell'area cutanea esposta al freddo a distanza di 9-18 ore, la cui risoluzione spontanea però è più rapida di quella della criopanniculite (pochi giorni anziché alcune settimane)⁹⁻¹⁰.

Quando il quadro clinico-anamnestico è dubbio, la diagnosi di criopanniculite deve essere confermata dall'esame istologico. Talvolta è stato utilizzato il test del cubetto di ghiaccio⁶. La titolazione di crioglobuline e criofibrinoge-

no non è in genere necessaria.

Nel nostro caso la diagnosi era particolarmente complessa in ragione dell'età della paziente (nettamente superiore a quanto descritto in letteratura), la stagione di insorgenza delle lesioni (primavera/estate) e, infine, una anamnesi negativa per attività sportive e uso di indumenti stretti. Deponevano, viceversa, per una panniculite da freddo l'insorgenza ritardata dopo applicazione di ghiaccio in sede di trauma, l'evidente sovrappeso della paziente e la sede della lesione nonché la lenta risoluzione spontanea con melanodermia transitoria. La difficoltà diagnostica può quindi giustificare il sospetto iniziale di orticaria da freddo e la richiesta di test del cubetto di ghiaccio per il quale la paziente è giunta alla nostra osservazione. Tale indagine, che potrebbe apparire superflua, era in questo caso appropriata, sia perché in letteratura sono descritti rari casi di orticaria da freddo ritardata, sia perché il test del cubetto di ghiaccio, eventualmente associato a biopsia con esame istologico, può essere utile per confermare il sospetto anamnestico di criopanniculite.

Bibliografia

1. Quesada-Cortés A, Campos-Muñoz L, Díaz-Díaz RM, et al. Cold panniculitis. *Dermatol Clin* 2008; 26: 485.
2. Torrelo A, Hernández A. Panniculitis in children. *Dermatol Clin* 2008; 26: 491.
3. Lemez L. Beitrag zur Pathogenese der subkutanen Fettgewebsnekrose Neugeborener an der Hand. Eine Kältereaktion des subkutanen Fettgewebes bei Neugeborenen und jungen Säuglingen. *Zeitung der Kinderheilkunde* 1928; 46: 323.
4. Mooser G, Gall H, Weber L, et al. Cold panniculitis: an unusual differential diagnosis from aluminium allergy in a patient hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extract. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 368.
5. Versini P, Varlet F, Blanc P, et al. Scrotal panniculitis due to cold: a pseudo-tumoral lesion in the prepubertal child: report of a case. *Ann Pathol* 1996; 16: 282.
6. Beacham BE, Cooper PH, Buchanan CS, et al. Equestrian cold panniculitis in women. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1025.
7. Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 6: 309.
8. Patterson JW. Differential diagnosis of panniculitis. *Adv Dermatol* 1991; 6: 309.
9. Soter NA, Joshi NP, Twarog FJ, et al. Delayed cold induced urticaria: a dominantly inhibited disorder. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 294.
10. Kontou Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504.

Efficacia e tollerabilità di una crema liporestitutiva e lenitiva in pazienti con xerosi cutanea, dermatite atopica e eczema xerotico

Massimiliano Nino¹, Antonio Cristaudo², Katharina Hansel³, Bernardetta Maresca¹, Maddalena Napolitano¹, Mirko Frasca², Marco Andrea Tomassini³ e Luca Stingeni³

Riassunto. *Introduzione:* la xerosi cutanea è una condizione che può interessare soggetti di ogni età e fototipo e coinvolgere vari distretti del corpo. *Obiettivi:* scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di una crema liporestitutiva e lenitiva in pazienti con xerosi cutanea, dermatite atopica moderata e eczema xerotico. *Materiali e metodi:* 70 pazienti, di età compresa tra 18 e 60 anni (età media: 36,2 anni) e affetti da xerosi cutanea, dermatite atopica moderata e eczema xerotico sono stati trattati con Physiogel® A.I. Corpo crema, una preparazione liporestitutiva e lenitiva, ricca in ceramidi 3 e a base di n-palmitoiletanolamide, il principale endocannabinoide cutaneo dotato di proprietà antinfiammatoria, analgesica e antiossidante. Il topico è stato applicato 2 volte al giorno per 4 settimane. La valutazione della efficacia del prodotto è stata effettuata impiegando uno specifico questionario che consentiva la quantificazione di segni (secchezza, desquamazione, eritema), sintomi (prurito, bruciore) e della perdita di acqua transepidermica; sia la valutazione clinica che quella strumentale sono state eseguite prima (T₀), dopo 14 (T₁) e 28 giorni (T₂) di trattamento. *Risultati:* tutti i pazienti hanno riferito un ottimo e rapido miglioramento della sintomatologia. Questo è risultato molto buono per eritema già dopo 2 settimane di trattamento, e buono per desquamazione e secchezza, soprattutto dopo 4 settimane. Relativamente alla sintomatologia soggettiva, il controllo del bruciore è risultato ottimo e rapido; il prurito, già ben controllato dopo 2 settimane di terapia, si riduceva ulteriormente dopo la quarta. La perdita di acqua transepidermica si è ridotta, da T₀ a T₁, del 31,8%. *Conclusioni:* Physiogel® A.I. Corpo crema ha mostrato ottima tollerabilità, buona capacità idratante e antinfiammatoria e effetti positivi sul ripristino della barriera cutanea in tutti i soggetti inclusi nello studio.

Parole chiave: xerosi, dermatite atopica, eczema xerotico, idratazione, TEWL.

Summary. *Efficacy and tolerability of moisturizing and lenitive cream in patients with cutaneous xerosis, atopic dermatitis and xerotic eczema. Background:* xerosis is a skin condition that can affect subjects of any age and skin phototype, involving different body areas. *Objectives:* the aim of the present study was to evaluate the efficacy and the tolerability of a moisturizing and lenitive cream in patients with xerotic eczema, moderate atopic dermatitis and xerotic skin. *Materials and methods:* 70 patients, aged between 18 and 60 years (medium age: 36.2 years) and affected by xerotic eczema, atopic dermatitis and xerotic skin, were enrolled in the study. All subjects were treated with Physiogel® A.I. Corpo cream, a fluid cream containing ceramide 3 and n-palmitoylethanolamide. This is the most important cutaneous endocannabinoid with antinflammatory, analgesic and antioxidant properties. The product was applied 2 times daily for 4 weeks in the affected area. The evaluation of efficacy was performed through a specific questionnaire concerning clinical signs (scaling, dryness and erythema) and symptoms (itching, burning) before (T₀), after 14 days (T₁) and after 28 days (T₂) of treatment. Measurements of transepidermal water loss was also performed in T₀, T₁ and T₂. *Results:* tolerability was defined very good by all patients. These reported a significant and rapid reduction of signs and symptoms. This improvement was defined very good for erythema already after 2 weeks of treatment, good for scaling and dryness, above all after 4 weeks of treatment. Relatively to the subjective symptoms, control of burning was defined optimal and rapid, while itch, well controlled after 2 week treatment, ulteriorly reduces itself after other 2 weeks of therapy. Furthermore, a significant reduction of TEWL values in treated areas after only 2 weeks of therapy was observed; this reduction was greater after 4 weeks, compared to pre-treatment values. *Conclusions:* Physiogel® A.I. Corpo cream has shown optimal tolerability, very good moisturizing and antinflammatory properties and positive effects on the cutaneous barrier in all patients enrolled in the study.

Key words: xerosis, atopic dermatitis, xerotic eczema, moisturizing, TEWL.

¹Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Patologia sistematica, Università di Napoli Federico II;

²Istituto Dermatologico San Galliciano IRCCS, Roma;

³Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia.

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

Il protocollo di studio è stato approvato da SIDAPA; il lavoro è stato presentato come poster al 9° Congresso SIDAPA, Cervia (RA), 22-24 ottobre 2009

Accettato per la pubblicazione il 4 novembre 2009.

Introduzione

La xerosi cutanea (o cute secca) è una condizione fisiologica o patologica che può interessare persone di ogni età e fototipo e coinvolgere vari distretti cutanei¹. Dalla cute secca fisiologica (come quella del bambino prepubere) alla cute secca patologica (come quella dei pazienti con atopia, psoriasi o ittiosi), il quadro clinico può variare considerevolmente. Alla base di queste diverse estrinsecazioni cliniche vi sono fattori fisiopatologici in grado di alterare l'integrità della barriera cutanea, quali le modificazioni dei processi di cheratinizzazione, dei lipidi intercellulari, del film idrolipidico e del pH cutaneo. La cute xerotica può essere anche indotta o aggravata da fattori esogeni (clima, stile di vita, etc) e endogeni (farmaci, variazioni ormonali, patologie concomitanti).

Elias² ha paragonato lo strato corneo ad un "muro": i corneociti ("i mattoni") costituiscono circa l'85% della massa del corneo, mentre i lipidi intercellulari ("il cemento") circa il 15%; corneociti e lipidi sono disposti in 15-20 strati. Una peculiare caratteristica dello strato corneo è la capacità di fissare acqua; tale funzione si realizza grazie alla ricchezza di alcuni componenti come il lattato di sodio, i mucopolisaccaridi e le esosamine. L'integrità della cute è anche in relazione al suo contenuto in acqua, che è stimato pari al 10-15%. L'idratazione dello strato corneo è in costante equilibrio sia con l'ambiente esogeno sia con il microambiente cutaneo endogeno. Grazie al suo fisiologico turnover, infatti, lo strato corneo libera nell'interstizio molecole che, insieme ai componenti elaborati dalle ghiandole sebacee e sudoripare, contribuiscono a formare NMF ("Natural Moisturizing Factor"); questo rappresenta, pertanto, un complesso di sostanze igroscopiche e idrosolubili contenute nell'interstizio intercorneocitario. La matrice extracellulare lipidica, invece, è responsabile della bassa permeabilità del corneo a sostanze idrosolubili.

L'idratazione cutanea è monitorizzabile, oltre che con la misurazione della capacità elettrica e la determinazione spettrofotometrica del contenuto di acqua, attraverso la determinazione della perdita transepidermica di acqua (TEWL). Quest'ultima consente di quantificare la perdita "passiva" di acqua, ovvero quella non attribuibile a sudorazione corporea fisiologica o a condizioni ambientali^{3,4}.

A tutt'oggi TEWL è l'indice più attendibile per valutare l'integrità della barriera cutanea. E' ben nota la correlazione tra l'effetto irritante di sodio lauril solfato e l'aumento di TEWL in soggetti atopici o con anamnesi positiva per dermatite da contatto irritante⁵.

Il trattamento locale a base di creme emollienti può indurre, in presenza di cute xerotica, riduzione dei valori di TEWL per normalizzazione della barriera cutanea fornendo al contempo protezione contro agenti esterni potenzialmente patogeni⁶.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia di Physiogel® A.I. Corpo crema in soggetti con xerosi cutanea, dermatite atopica e eczema xerotico. Si tratta di una crema liporestitutiva e lenitiva, ricca in ceramidi 3 e a base di n-palmitoiletanolamide (PEA), il principale endocannabinoide cutaneo, dotato di proprietà antinfiammatoria, analgesica e antiossidante.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati allo studio 70 pazienti (31 maschi, 39 femmine), di età compresa tra 18 e 60 anni (età media: 36,2 anni) afferenti ai Centri di Dermatologia allergologica di Napoli, Perugia e Roma per xerosi cutanea, dermatite atopica moderata e eczema xerotico. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a visita dermatologica e per ciascuno di essi è stato compilato un questionario con informazioni relative a diatesi atopica personale, inquadramento diagnostico, sedi di localizzazione delle manifestazioni cutanee, terapia topica praticata nel corso degli ultimi 2 mesi e monitoraggio clinico-sperimentale (figura 1).

Tutti i soggetti inclusi nello studio sono stati trattati con Physiogel® A.I. Corpo crema, che veniva applicata 2 volte al dì per 4 settimane. Le valutazioni cliniche sono state effettuate prima del trattamento (T₀), dopo 14 (T₁) e 28 giorni (T₂); in particolare, sono stati presi in esame i seguenti segni e sintomi clinici: eritema, desquamazione, secchezza, prurito e bruciore. A ciascuno di questi è stato attribuito un punteggio numerico compreso tra 0 e 3 (0: assente; 1: lieve, 2: moderato; 3: intenso) (figura 1).

Lo studio è stato corredato dalla misurazione di TEWL; allo scopo è stata impiegata la strumentazione Vapometer SWL3® (Delfin Techno-

Data

Cognome.....Nome.....Età Telefono .../.....

Atopia personale

No Sì in atto : dermatite atopica rinocongiuntivite e/o asma
anamnestica : dermatite atopica rinocongiuntivite e/o asma

Manifestazioni cliniche

Eczema xerotico
Dermatite atopica
Xerosi cutanea

Sedi interessate

Viso Regioni retroauricolari
Tronco anteriore Tronco posteriore
Arti superiori Dorso mani Palmo
Arti inferiori Dorso piedi Pianta
Altro

Terapia topica recente (ultimi 2 mesi)

No Sì
se Sì, quale/i?

Corticosteroidica No Sì per settimane; risultati No Sì
Idratante/emolliente No Sì per settimane; risultati No Sì
Altre No Sì (specificare _____) per settimane; risultati No Sì

Valutazione dei parametri clinici e della sintomatologia soggettiva

A. Eritema T₀ _____ T₁ _____ T₂ _____
B. Desquamazione T₀ _____ T₁ _____ T₂ _____
C. Secchezza T₀ _____ T₁ _____ T₂ _____
D. Prurito T₀ _____ T₁ _____ T₂ _____
E. Bruciore T₀ _____ T₁ _____ T₂ _____

(0=assente; 1=lieve; 2=moderato/a; 3=grave)

Misurazione TEWL (g/m² h)

T0 _____ T1 _____ T2 _____

Figura 1 - Scheda raccolta dati.

logies Ltd, Kuopio, Finlandia). Le misurazioni, effettuate in condizioni ambientali costanti di temperatura (20-22°C) e umidità relativa (45-55%) e dopo un periodo di adattamento ambientale di 20 minuti, sono state eseguite sempre nella stessa sede in T₀, T₁ e T₂ (figura 1).

L'elaborazione statistica dei dati è stata eseguita con il test di Friedman (test non parametrico per dati ripetuti).

Risultati

I pazienti arruolati nello studio presentavano xerosi cutanea nel 54,3% dei casi (38: 15 M e 23 F), eczema xerotico nel 30,0% dei casi (21: 9 M

e 12 F) e dermatite atopica moderata nel 15,7% dei casi (11: 7 M e 4 F). L'atopia personale era presente nel 32,8% dei soggetti (23/70), cutanea in 14, respiratoria in 15. La sede di localizzazione più frequente era rappresentata dagli arti inferiori (48/70, 68,6%); seguivano gli arti superiori (31/70, 44,3%) e il volto (13/70, 18,6%). Nel 57% dei casi non era stata praticata alcuna terapia nei 2 mesi antecedenti la nostra osservazione. Il 32,9% dei pazienti (23/70) aveva già applicato idratanti/emollienti, senza alcun risultato nel 78,2% dei casi (18/23); il 17,1% aveva utilizzato corticosteroidi negli ultimi 2 mesi (12/70), con buon risultato nel 66,7% dei casi (8/12).

La tollerabilità di Physiogel® A.I. Corpo crema è stata giudicata ottima da tutti i pazienti.

La quantificazione dei parametri clinici e dei sintomi ha permesso di documentare un generale e ottimo miglioramento della sintomatologia (figura 2). In particolare:

T₀ - T₁: il bruciore è scomparso; eritema, desquamazione, secchezza e prurito si sono ridotti, rispettivamente, di 88,1% ($p < 0,0001$), 66,9% ($p < 0,0001$), 65,2% ($p < 0,0001$) e 60,0% ($p < 0,0001$).

T₁ - T₂: desquamazione, secchezza, prurito e eritema si sono ridotti, rispettivamente, di 84,4% ($p < 0,0001$), 71,4% ($p < 0,0001$), 50,0% ($p < 0,0001$) e 31,3% ($p < ns$).

T₀ - T₂: desquamazione, secchezza, eritema e prurito si sono ridotti, rispettivamente, di 94,8% ($p < 0,0001$), 90,1% ($p < 0,0001$), 84,9% ($p < 0,0001$) e 80,0% ($p < 0,0001$).

I valori di TEWL misurati nelle aree trattate (figura 4) hanno mostrato riduzione pari a:

- T₀ - T₁: 13,9%;
- T₁ - T₂: 20,8%;
- T₀ - T₂: 31,8%.

Tutte le riduzioni di TEWL sono risultate statisticamente significative ($p < 0,0001$).

In 10 dei 70 pazienti TEWL è stata misurata anche 8 settimane dopo la sospensione del trattamento: i dati ottenuti non hanno mostrato differenze statisticamente significative rispetto ai valori registrati in T₂, confermando che gli effetti riparatori del prodotto sulla funzione barriera della cute persistono nel tempo.

Discussione

I dati ottenuti, nel complesso, mostrano grande efficacia di Physiogel® A.I. Corpo crema

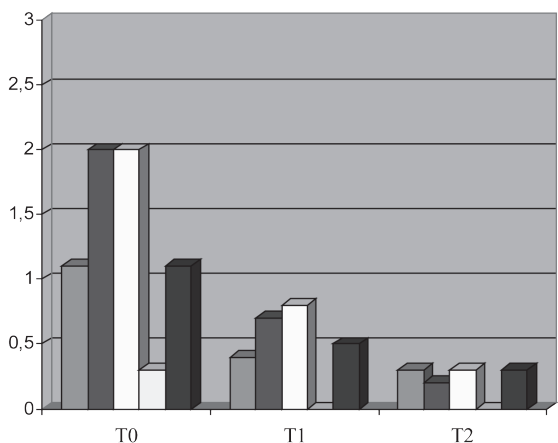


Figura 2 - Valutazione dell'efficacia di Physiogel® A.I. Corpo crema (valori espressi come media).

sul controllo della sintomatologia oggettiva e soggettiva in pazienti affetti da xerosi cutanea, dermatite atopica e eczema xerotico. In particolare, è stato documentato una riduzione molto buona dell'eritema già dopo 2 settimane di trattamento, mentre il miglioramento della desquamazione e della secchezza, già buono in T₁, si è consolidato nella terza e quarta settimana di terapia. Relativamente alla sintomatologia, il controllo del bruciore è risultato ottimo e rapido; il miglioramento del prurito, già buono in T₁, si è consolidato dopo ulteriori 14 giorni di terapia.

Gli effetti degli endocannabinoidi in dermatologia sono stati studiati relativamente alla nocicezione e all'infiammazione. PEA, principio attivo di Physiogel® A.I. Corpo crema, è l'endocannabinoide di maggiore rilevanza a livello cutaneo; si tratta di una molecola prodotta durante gli stati flogistici, sia endogeni che esogeni. E' sintetizzata a partire dai lipidi di membrana e il suo meccanismo d'azione non è completamente noto: i suoi effetti si esplica-

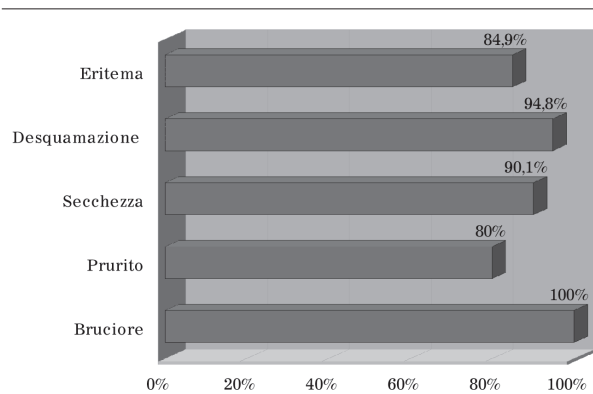


Figura 3 - Percentuale di riduzione dei segni e sintomi a fine studio (T2).

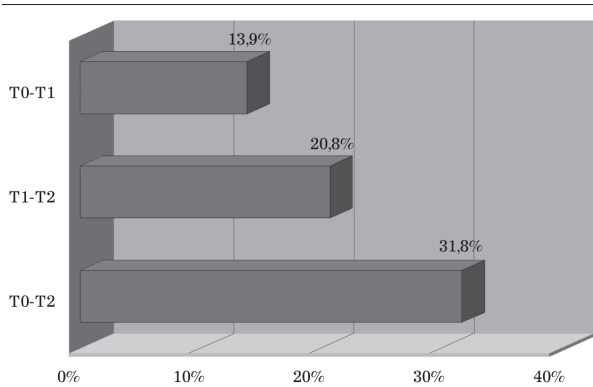


Figura 4 - Percentuali di riduzione di TEWL durante il trattamento.

no soprattutto sui recettori cannabinoidi CB2, espressi nella cute da cheratinociti, cellule di Langerhans e follicoli piliferi⁷. L'attivazione di tali recettori inibisce il rilascio di citochine, chemochine, eicosanoidi e istamina, inducendo risposte linfocitarie regolatrici/soppressive⁷. Recentemente è stato dimostrato che PEA agisce indirettamente aumentando la disponibilità di altri endocannabinoidi, quale anandamide, e direttamente sul recettore PPR- α (Peroxisome Proliferator-activated Receptor- α)^{8,9}. L'azione di PEA, transitoria per rapida metabolizzazione da parte di idrolasi lipidiche, determina modulazione della granulazione mastocitaria e della chemiotassi neutrofila, dell'iperalgia e della percezione del prurito. Uno studio comparativo tra una crema contenente PEA e una crema contenente idrocortisone acetato in pazienti affetti da dermatite atopica moderata ha evidenziato un'azione antinfiammatoria simile¹⁰.

Physiogel® A.I. Corpo crema, inoltre, presenta un veicolo che, riproducendo la struttura lamellare della barriera lipidica, consente un rilascio fisiologico e ottimale del principio attivo e un ripristino del film idrolipidico. E' privo di profumi, conservanti, coloranti, emulsionanti e contiene una quantità di nichel inferiori a 1 ppm: pertanto il prodotto può essere considerato "ipoallergenico" e ben tollerato anche dai soggetti con cute sensibile o con dermatite da contatto.

In conclusione, riteniamo che Physiogel® A.I. Corpo crema possa essere incluso a giusta ragione fra i topici utilizzabili con successo nella pratica clinica per la sua ottima tollerabilità e la buona efficacia idratante, liporestitutiva e antinfiammatoria sia nei soggetti con cute xerotica sia in quelli affetti da dermatite atopica e eczema xerotico.

Bibliografia

- 1 Pons-Guiraud A. Dry skin in dermatology: a complex physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21 (suppl 2): 1.
- 2 Elias PM. Epidermal lipids, membranes and keratinisation. *Int J Dermatol* 1981; 20: 1.
- 3 Pinnagoda J, Tupker R. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurements: a report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 164.
- 4 Berardesca E. EEMCO guidance for the assessment of the stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res Technol* 1997; 3: 126.
- 5 Pinnagoda J, Tupker R, Coenraads P, et al. Prediction of susceptibility to an irritant response by transepidermal water loss. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 341.
- 6 Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 672.
- 7 Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 400.
- 8 Lambert DM, Vandevoorde S, Jonsson KE, et al. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents. *Curr Med Chem* 2002; 9: 663.
- 9 Karsak M, Gaffal E, Date R, et al. Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science* 2007; 316: 1494.
- 10 Ständer S, Schmelz M, Metz D, et al. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 177.

Notiziario

Estratto dal verbale del Consiglio direttivo della SIDAPA (Firenze, 11.6. 2009)

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- rinnovare anche per l'anno 2010 l'abbonamento alla rivista "Dermatitis", disponibile in versione online nel sito www.sidapa.org per i Soci SIDAPA in regola con il pagamento della quota associativa;
- affidare, a seguito della gara d'appalto effettuata, l'organizzazione del X Congresso SIDAPA (Perugia, 4-6 novembre 2010) alla S.G.C. Congressi;
- istituire una commissione per l'aggiornamento della Serie standard SIDAPA;
- nominare una commissione per valutare la possibilità di rinnovare la veste grafica e i contenuti del sito Internet www.sidapa.org.

Estratto dal verbale del Consiglio direttivo della SIDAPA (Cervia-Milano Marittima, 24.10.2009)

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- inviare richiesta scritta alla Task Force di EADV nella persona del Prof. Johannes Ring affinché un rappresentante SIDAPA ne entri a far parte;
- affidare l'organizzazione dei prossimi Congressi SIDAPA:
 - alla Sezione di Dermatologia dell'Università di Bari (Prof. Gianni Angelini) per l'anno 2011;
 - alla Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica dell'Università Federico II di Napoli (Prof. Fabio Ayala) e all'Unità operativa di Dermatologia di Potenza (Dott. Federico Ricciuti) per l'anno 2012;
 - all'Istituto dermatologico San Gallicano IRCCS di Roma (Dott. Antonio Cristaudo) per l'anno 2013;
- elargire 2 borse di studio del valore di 15.000 euro ciascuna, finalizzate a progetti di ricerca a giovani di età inferiore a 40 anni.

E' stato approvato all'unanimità il bilancio preventivo per l'anno 2010.

Congressi

15-19 marzo 2010

X Corso residenziale di aggiornamento per Specializzandi in Dermatologia e venereologica e per Dermatologi (SIDEMaST)

Patologia degli annessi, Fotodermatologia e Malattie vascolari cutanee

Viareggio (LU)

Presidente: Torello Lotti

Segreteria organizzativa: A.I.C. Asti Incentives & Congressi

Pizza Uomobono 30, 56126 Pisa

tel: 050598808/541402

e-mail: dermo2010@aicgroup

19-22 maggio 2010

85° Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDEMaST)

Rimini, Palacongressi di Rimini

Presidente: Alberto Giannetti, Stefania Seidenari

Segreteria organizzativa: Triumph Congressi

Via Lucilio 60, 00136 Roma

tel: 06355301; fax: 0635530250

e-mail: dermatologia2010@gruppotriumph.it

www.gruppotriumph.it

15-18 settembre 2010

10th Congress of the European Society of Contact Dermatitis 31^e Cours d'Actualisation en Dermato-Allergologie du Gerda

Strasbourg (Francia), Palais des Congrès

Presidente: Jean-Paul Lepoittevin, Annick Barbaud

Segreteria organizzativa: MCI

24 Rue Chauchat 75009 Paris, France

tel: +33(0)153858260; fax: +33(0)153858283

e-mail: info@escd-gerda2010.com

www.escd-gerda2010.com

15-18 settembre 2010

XIX Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali (AIDA)

Torino, Centro Congressi Torino Incontra

Presidente: Agostino Crupi

Segreteria organizzativa: Meeter

Via G. Ferrari 4, 00195 Roma

tel: 0632651425; fax: 063235574

e-mail: congressi@meeter.it

www.meeter.it

30 settembre – 2 ottobre 2010

MAGS – Meeting Annuale Gruppi di Studio Società Italiana Allergologia e Immunologia Clinica (SIAC) Perugia

Presidente: Francesco Marcucci

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e Congressi srl

Via G. Quagliarelli, 27, 80131 Napoli

tel: 08119578490; fax: 08119578071

e-mail: info@centercongressi.com

6-10 ottobre 2010

19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology

Gothenburg (Svezia), Swedish Exhibition Centre

Presidente: Olle Larkö

Segreteria organizzativa: MCI-Berlin Office

Markgrafenstr. 56, D-10117 Berlin, Germany

tel: +49(0)3020459090; fax: +49(0)302045950

e-mail: info@EADVGothenburg2010.org

www.EADVGothenburg2010.org

4-6 novembre 2010

10° Congresso nazionale SIDAPA

Perugia, Perugia Centro Congressi

Presidenti: Paolo Lisi, Luca Stingeni

Segreteria organizzativa: SGC Congressi,

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

tel: 0818154619; fax: 0815044177

e-mail: info@sgccongressi.it

www.sgccongressi.it

Indice degli Autori del volume 63 (2009)

Acciai Maria Cristina	28	Monfrecola Ambra	35
Angelini Gianni	10, 45	Napolitano Maddalena	123
Bacchilega Roberto	117	Nino Massimiliano	45, 123
Balato Anna	35	Parodi Aurora	110, 119
Bonamonte Domenico	10, 45	Parrini Laura	28
Borghi Alessandro	40	Patrino Cataldo	45
Cassano Nicoletta	1, 99	Ricci Michela	114
Christana Konstantina	110	Rigano Luigi	10
Corazza Monica	40, 114	Rongioletti Franco	119
Cristaudo Antonio	45, 123	Sarno Oriele	114
Emilia Vanni	28	Savoia Francesco	117
Fabbrocini Gabriella	35	Seidenari Stefania	45
Fausti Valentina	110, 119	Sertoli Achille	28
Foti Caterina	10, 45	Stinchi Caterina	117
Frasca Mirko	123	Stingeni Luca	45, 123
Gaddoni Giuseppe	117	Tabanelli Michela	117
Gallo Rosella	110, 119	Tomassini Marco Andrea	123
Gola Massimo	45	Tosti Antonella	45
Hansel Katharina	123	Valenti Andrea	117
La Bella Serena	35	Vena Gino Antonio	1, 99
Lionetti Nicola	10	Vestita Michelangelo	1, 99
Lisi Paolo	45, 88	Virgili Annarosa	114
Maresca Bernardetta	123	Zauli Stefania	114
Minghetti Sara	114		

Indice analitico del volume 63 (2009)

angioedema	88	metalli	114
atopia	110	nichel	114
basilico	110	omalizumab	99
cancro cutaneo	10	orticaria in età pediatrica	88
cellulare	114	orticaria cronica	99
colorante blu	117	orticaria da freddo acquisita	1
criopanniculite da contatto	119	panniculite da freddo	119
danno biologico professionale	28	pemfigoide bolloso fotoindotto	35
dermatite allergica da contatto	114	pimecrolimus	40
dermatite atopica	40, 99, 123	prick by prick	110
dermatite da contatto	45	prodotti autoabbronzanti	10
dermatite da contatto alle proteine	110	pseudocromidrosi blu	117
dermatite da contatto professionale	28, 110	radiazioni ultraviolette	10, 35
eczema xerotico	123	sindrome autoinfiammatoria da freddo familiare	1
filtri solari	10	tacrolimus	40
fotodermatosi	10	terapia	1, 40, 88
fotoprotezione	10	terapia anti-IgE	99
fototest	35	tessuti	117
immunomodulanti topici	40	test del cubetto di ghiaccio	119
inibitori topici della calcineurina	40	TEWL	123
jeans	117	xerosi	123
linee guida dermatite da contatto	45		

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 attersi 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.

Rosacea

*...occorrono risposte
attente ed efficaci*

metronidazolo same 1% gel



ATC D06BX01

metronidazolo

>> *caratteristico veicolo in gel acquoso con olio emolliente*

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:

METRONIDAZOLO SAME 1% GEL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

100 g di gel contengono:
METRONIDAZOLO 1,0 g.

3. FORMA FARMACEUTICA:

Gel. Uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche:

METRONIDAZOLO SAME è indicato per applicazione topica nel trattamento delle papule, pustole infiammatorie e dell'eritema della rosacea.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione:

Applicare 1-2 volte al giorno, secondo indicazione medica e previa detersione delle zone interessate, uno strato sottile di METRONIDAZOLO SAME. Risultati terapeutici significativi dovrebbero essere osservati entro tre settimane dall'inizio del trattamento. Studi clinici hanno dimostrato un progressivo miglioramento fino a nove settimane di terapia.

Dopo l'applicazione di METRONIDAZOLO SAME è possibile utilizzare cosmetici.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità verso i componenti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere p.4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso:

In ragione del minimo assorbimento del Metronidazolo applicato localmente e, conseguentemente, delle concentrazioni plasmatiche trascurabili, gli effetti indesiderati riferiti in seguito a somministrazione orale del farmaco non sono stati registrati in seguito ad applicazione topica.

E' stato riferito che il Metronidazolo applicato sul volto determina lacrimazione. Pertanto, il contatto con gli occhi deve essere evitato.

Il prodotto deve essere utilizzato secondo le indicazioni fornite dal medico curante. Se si manifesta irritazione cutanea occorre ridurre la frequenza di applicazione o sospendere l'uso temporaneamente e informare il medico.

Poiché il farmaco è un derivato nitroimidazolico deve essere usato con cautela in pazienti presentanti discrasie ematiche o con dati anamnestici relativi ad esse. Non superare le dosi consigliate. Evitare il contatto con gli occhi.

Evitare l'esposizione ai raggi U.V. (sole, lampade UV, apparecchiature abbronzanti) dopo aver applicato il prodotto. L'impiego, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

Non ingerire. L'efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini non è stata accertata. Tenere fuori della portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere:

In considerazione degli scarsi livelli ematici conseguenti all'applicazione topica di Metronidazolo, interazioni con altri farmaci risultano poco probabili. Tuttavia in caso di trattamento di pazienti sottoposti contemporaneamente a terapia anticoagulante, occorre tener presente che il Metronidazolo, in seguito a somministrazione orale, determina un potenziamento degli effetti anticoagulanti delle cumarine e del warfarin che si manifesta inducendo un prolungamento del tempo di protrombina.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento:

In gravidanza il farmaco dovrebbe venire utilizzato solo se strettamente necessario. In seguito a somministrazione orale il Metronidazolo viene secreto nel latte materno in concentrazioni simili a quelle riscontrate nel plasma.

Benchè per applicazione topica il farmaco raggiunga livelli plasmatici significativamente

più bassi di quelli ottenuti dopo somministrazione orale, il medico curante dovrà stabilire se interrompere l'allattamento o il trattamento con il farmaco valutando opportunamente l'importanza del trattamento terapeutico per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari:

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

4.8 Effetti indesiderati:

In seguito all'impiego di Metronidazolo topico sono stati segnalati i seguenti effetti collaterali: lacrimazione se applicato troppo vicino agli occhi, rossore transitorio, leggera secchezza, bruciore e irritazione della cute.

Nessuno di questi effetti indesiderati si è manifestato in più del 2% dei pazienti trattati.

4.9 Sovradosaggio:

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio in seguito ad applicazione topica di Metronidazolo.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE:

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

METRONIDAZOLO SAME gel è un preparato per uso esterno a base di Metronidazolo sostanza ad attività antimicrobica ed antiprotozoaria.

Il meccanismo d'azione con cui il Metronidazolo determina una riduzione delle lesioni infiammatorie nella rosacea non è ben noto tuttavia esso sembra includere un'azione antibatterica e/o antiinfiammatoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

Il Metronidazolo risulta ben assorbito per somministrazione orale o parenterale, meno assorbito per via rettale e vaginale, per applicazioni topiche, anche se ripetute, il suo assorbimento risulta trascurabile. In studi di biodisponibilità condotti mediante applicazioni topiche di METRONIDAZOLO SAME gel pari ad un quantitativo medio di principio attivo pari a 10 mg/die per un periodo di 7 giorni le concentrazioni sieriche del farmaco, determinate mediante HPLC, sono risultate al di sotto del limite di sensibilità di 0,3 mcg/ml.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza:

Tossicità acuta:

DL 50 (ratto e.v.) 1574-1575 mg/kg

DL 50 (topo e.v.) 1169-1260 mg/kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti:

Ottildodecanolo, caprilcaproil macrogol-8 gliceridi, carbomer, metile paraidrossibenzoato, sodio idrossido, sodio edetato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità:

Nulla da segnalare.

6.3 Durata di stabilità a confezionamento integro:

Tre anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione:

Non congelare né mettere in frigorifero.

6.5 Natura, capacità del contenitore e relativi prezzi: Tubo 30 g. € 9,50

6.6 Istruzioni per l'uso/procedure operative:

Nessuna in particolare.

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

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

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

028523013

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Rinnovo A.I.C. 05 maggio 2002.

10. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

11. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO: Giugno 2004.

