

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 64, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2010

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice



SIDAPA



UNIVERSITÀ DI PERUGIA
Sezione di Dermatologia clinica,
allergologica e venereologica



AZIENDA OSPEDALIERA
DI PERUGIA

www.ceritalica.org



sidapa
sidapis

società
italiana di
dermatologia
allergologica
professionale
e ambientale

10°
congresso nazionale

PERUGIA

4 - 6
NOVEMBRE
2010

www.sidapa.org

**PRESIDENTI
DEL CONGRESSO**

Paolo Lisi
Luca Stingeni

PRESIDENTE SIDAPA

Antonella Tosti

COMITATO SCIENTIFICO

Fabio Ayala
Andrea Cavani
Monica Corazza
Antonio Cristaudo
Caterina Foti
Paolo Pigatto
Stefania Seidenari

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Daniela Agostinelli
Danilo Assalve
Veronica Bellini
Stefano Caraffini
Katharina Hansel

SEDE DEL CONGRESSO

Perugia Centro Congressi
via Ruggero D'Andreotto, 19
06124 Perugia

**SEGRETERIA
ORGANIZZATIVA**

SGC Congressi
via Salvo d'Acquisto, 73
81031 Aversa - Caserta
tel +39 081 8154619
tel/fax +39 081 5044177
sidapa2010@sgccongressi.it
www.sgccongressi.it

DATE DA RICORDARE

Materiale ECM:

9 luglio 2010

Comunicazioni libere
e poster:

10 settembre 2010

Iscrizione a tariffa ridotta:

16 luglio 2010



Annali italiani di Dermatologia allergologica

clinica e sperimentale

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

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



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

Direzione editoriale

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

Recensita in:

Faxon Finder,
Faxon XPRESS,
EMBASE / Excerpta Medica

Co-Direttori

Paolo Lisi (Perugia)
Luca Stingeni (Perugia)

Comitato editoriale

Augustín Alomar (Barcelona)
Giovanni Angelini (Bari)
Fabio Ayala (Napoli)
Bernd-Rüdiger Balda (Augsburg)
David Basketter (London)
Giuseppe De Panfilis (Parma)
Margarida Gonçalves (Coimbra)
An Goossens (Leuven)
Jean-Pierre Lepoittevin (Strasbourg)
Achille Sertoli (Firenze)
Gino Antonio Vena (Bari)

Redattore capo

Katharina Hansel (Perugia)

Segreteria di redazione

Veronica Bellini (Perugia)
Simona Pelliccia (Perugia)

Comitato scientifico

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

Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare
nell'aprile 2010
dalla Tipografia Giostrelli
Via G. Benucci 155/E
06135 Ponte San Giovanni (PG)
Italia

Centro di spesa: Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica



Monte Meru Editrice

Notizie amministrative

Abbonamenti 2010

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

Coordinamento editoriale: Marco Fazion
 Elaborazione grafica: Flavia Battaglini e Silvio Piorigo
 Copertina e grafica: Paolo Cucci
 Fotocomposizione e stampa: Unione Tipografica Folignate, Foligno (PG)
 © Monte Meru Editrice

Contenuto

Rassegne

Dermatite allergica da contatto in età pediatrica <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Antonio Carpentieri e Gianni Angelini</i>	»	1
Test <i>in vitro</i> nella diagnosi della dermatite allergica da contatto <i>Antonio Cristaudo, Stefano Bultrini, Mariagrazia De Rocco, Valentina Bordignon, Claudia Cavallotti e Paola Cordiali-Fei</i>	»	8

Casi clinici in breve

Cheilite allergica da contatto con alcol oleico <i>Caterina Foti, Annarita Antelmi, Anna Conserva, Alessandra Ferrari, Giuseppe Pellegrini e Domenico Bonamonte</i>	»	13
Dermatite da contatto sistemica da mitomicina C: caso clinico <i>Cataldo Patrino, Orlando Zagaria, Emanuela Fiammenghi, Claudio Lembo e Nicola Balato</i>	»	16
Sindrome di Rowell: descrizione di un caso indotto da etanercept <i>Francesca Raponi, Vanessa Scatteia, Marco Andrea Tomassini e Luca Stingeni</i>	»	19
Orticaria da calore localizzato: descrizione di due casi <i>Cataldo Patrino, Lucia Gallo, Luigi Scarpato, Claudio Lembo e Nicola Balato</i>	»	23

Rubriche

Patologia cutanea ambientale

I cosmetici aiutano a conciliare cute e sole <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti e Gianni Angelini</i>	»	25
--	---	----

Dermatite atopica

Proactive <i>versus</i> reactive therapy: due approcci terapeutici a confronto <i>Alessandro Borghi e Monica Corazza</i>	»	28
---	---	----

Notiziario	»	32
-----------------------------	---	----

Contents

Reviews

- Contact allergy in children
Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Antonio Carpentieri and Gianni Angelini. » 1
- In vitro* tests in the diagnosis of allergic contact dermatitis
*Antonio Cristaudo, Stefano Bultrini, Mariagrazia De Rocco, Valentina Bordignon,
 Claudia Cavallotti and Paola Cordiali-Fei* » 8

Case reports

- Allergic contact cheilitis from oleyl alcohol
*Caterina Foti, Annarita Antelmi, Anna Conserva, Alessandra Ferrari, Giuseppe Pellegrini
 and Domenico Bonamonte.* » 13
- Systemic allergic contact dermatitis due to mitomycin C: a case report
*Cataldo Patrino, Orlando Zagaria, Emanuela Fiammenghi, Claudio Lembo and
 Nicola Balato.* » 16
- Rowell's syndrome: report of a case induced by etanercept
Francesca Raponi, Vanessa Scatteia, Marco Andrea Tomassini and Luca Stingeni » 19
- Localized heat urticaria: report of two cases
Cataldo Patrino, Lucia Gallo, Luigi Scarpato, Claudio Lembo and Nicola Balato. » 23

Readers' forum

Environmental skin diseases

- Cosmetics can make skin and sun compatible
Domenico Bonamonte, Caterina Foti and Gianni Angelini » 25

Atopic dermatitis

- Proactive *versus* reactive therapy: comparing two different treatment approaches
Alessandro Borghi and Monica Corazza » 28

- News and notices » 32

Dermatite allergica da contatto in età pediatrica

Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Antonio Carpentieri e Gianni Angelini

Riassunto. Sin dai primi mesi di vita la cute dei bambini è esposta ad insulti ambientali chimici, con conseguente possibile insorgenza di irritazione ed allergia da contatto. In passato la dermatite allergica da contatto (DAC) era ritenuta rara nell'infanzia per 2 ragioni: la presunta ridotta esposizione ad allergeni e la minore suscettibilità del sistema immune agli allergeni per contatto. Nelle ultime decadi, tuttavia, molti studi in letteratura mostrano un'alta incidenza di allergia da contatto in età pediatrica. In particolare, gli studi in pazienti selezionati mostrano che, sebbene rara nei primi mesi di vita, la prevalenza della DAC aumenta con l'età, con percentuali di reazioni positive che vanno dal 14,5% al 70,7% dei casi. Secondo alcuni Autori, peraltro, la DAC rappresenta il 20% di tutte le dermatiti nei bambini. I più comuni allergeni sono i metalli, ed in particolare nichel, timerosal, fragranze, additivi della gomma e medicamenti topici. Il presente è uno studio retrospettivo condotto su 1.899 bambini di età fra 0 e 12 anni, affetti da dermatite da contatto ed osservati negli ultimi 11 anni. I pazienti sono stati testati con la serie standard di allergeni, alle stesse concentrazioni di quelle impiegate nell'adulto, e con altre sostanze addizionali sulla base dell'anamnesi. Lo studio ha messo in evidenza una sensibilizzazione da contatto in 514 bambini (27,1%), con una percentuale di reazioni positive ai patch test che aumenta con l'età, dal 2,5% nel primo anno di vita al 34% ai 12 anni. L'incidenza di sensibilizzazione è risultata più alta nelle donne (30,9%) rispetto ai maschi (22,5%). 267 bambini (51,9%) erano polisensibilizzati. Tra gli allergeni più comuni, timerosal prevale nei primi 6 anni di vita, mentre dai 7 ai 12 anni prevale l'allergia ai metalli, ed in particolare a nichel. Altri allergeni spesso in causa sono fragranze, additivi della gomma e medicamenti di uso topico. Dei 1.899 bambini, 236 erano affetti da dermatite atopica. Anche in questo gruppo di soggetti l'incidenza di allergia da contatto (21,6%), indotta più spesso dagli stessi allergeni sovramenzionati, aumenta con l'età.

Parole chiave: bambini, dermatite allergica da contatto, dermatite atopica, epidemiologia, nichel solfato, patch test, timerosal.

Summary. *Contact allergy in children.* Right from birth, children's skin is exposed to environmental attacks of chemical type, and can therefore develop contact irritation and/or contact allergy. In the past, allergic contact dermatitis (ACD) was considered rare in children on two grounds: that there might be reduced exposure to allergens and that children's immune system could be less susceptible to contact allergens. In the last two decades, however, many studies in literature have shown a high incidence of contact allergy and ACD in childhood. The above studies in selected patients found that, although ACD is rare in the first months of life, its prevalence increases in line with the increasing of age, with percentage of positive reactions varying from 14.5% to 70.7%. It has been also estimated that ACD represents 20% of all types of dermatitis in children. The most common allergens are nickel sulphate, potassium dichromate, cobalt chloride, thimerosal, fragrance mix, rubber compounds, and neomycin sulphate. We present here our experience over a 11-year period from 1998 to 2008 during which a total of 1.899 consecutive children (aged 0-12 years) with clinical suspicion of ACD were studied. Patch tests were performed with the allergens standard series of SIDAPA (Italian Society of Allergological Occupational and Environmental Dermatology). A total of 514 (27.1%) children proved allergic. The percentage of positive reactions to patch tests, in line with results reported by other Authors, increased with age, from 2.5% in the first year of age to 34% at 12 years; significant levels were reached after 6 years of age. There was a higher percentage of sensitized females (62.1%) than males (37.9%). Two hundred and seventy-seven patients (51.9%) were polysensitized. Contact allergy to thimerosal showed a higher incidence in the first 6 years of life; with increasing age, nickel sulphate took the place of the mercurial as the principal allergen. Other most frequent allergens were fragrance mix, rubber compounds and topical medicaments. Of the total group of 1,899 children studied, 236 were affected by atopic dermatitis (AD) and presented clinical evidence of suspected contact dermatitis. No significant differences in the frequency of positive reactions were observed between AD and non-AD patients. Contact allergy in subjects with AD (21.6%) increased with age, and the most frequent allergens were the same found in non-AD children.

Key words: allergic contact dermatitis, atopic dermatitis, children, epidemiology, nickel sulphate, patch tests, thimerosal.

Introduzione

Vari studi negli ultimi anni sono a favore di una rilevante incidenza di sensibilizzazione da contatto nell'infanzia, evento che in passato era ritenuto raro. La prevalenza della dermatite allergica da contatto (DAC) riportata varia dal 14,5% al 70,7% della popolazione pediatrica selezionata¹⁻²⁵ o non selezionata²⁶⁻²⁹. Dalla letteratura emerge anche che l'incidenza della DAC aumenta con l'età³⁰ e rappresenta il 20% di tutti i tipi di dermatite nei bambini³¹. I metalli, le fragranze, i mercuriali e le sostanze contenute nella gomma sono indicati come i più comuni allergeni.

Presentiamo qui la nostra esperienza degli ultimi 11 anni (1998-2008) durante i quali sono stati studiati 1.899 bambini, di età compresa fra 0 e 12 anni, affetti da dermatite da contatto (DC). Questa analisi retrospettiva valuta la prevalenza dell'allergia da contatto in bambini non atopici e bambini con dermatite atopica (DA).

Pazienti e metodi

Fra il 1998 e il 2008 sono stati studiati 1.899 bambini (1.032 femmine e 867 maschi), di età compresa fra 0 e 12 anni (età media: 7,6 anni), consecutivamente osservati per DC, insorta *de novo* su cute precedentemente sana o su preesistente patologia cutanea (dermatite da pannolini, DA, dermatite seborroica). Di essi, 236 (12,4%) erano affetti da DA, diagnosticata in accordo con i criteri di Hanifin e Rajka³². Parte dei risultati di questo studio è stata riportata in una precedente pubblicazione²¹.

I patch test sono stati condotti impiegando gli apteni della serie standard SIDAPA (So-

cietà Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale) alle stesse concentrazioni di quelle dell'adulto. Quando indicato dall'anamnesi, venivano testati anche ulteriori prodotti del paziente. Gli allergeni, forniti da FIRMA (Firenze, Italia), erano applicati su cute sana del dorso con Finn Chamber[®] su cerotto Scanpor[®] (Epitest, Tuusula, Finlandia) per 48 ore. Le risposte ai patch test erano valutate in accordo con le linee guida SIDAPA dopo 48 (mezz'ora dopo la rimozione) e 72 ore³³. La rilevanza dei risultati positivi era stabilita in relazione alla storia clinica del paziente³⁴.

Risultati

Popolazione totale

Il presente studio ha messo in evidenza una sensibilizzazione da contatto in 514 bambini (27,1%); i rimanenti 1.386 pazienti (72,9%) erano verosimilmente affetti da dermatite da contatto irritante.

La percentuale di reazioni positive ai patch test aumenta con l'età (figura 1), dal 2,5% nel

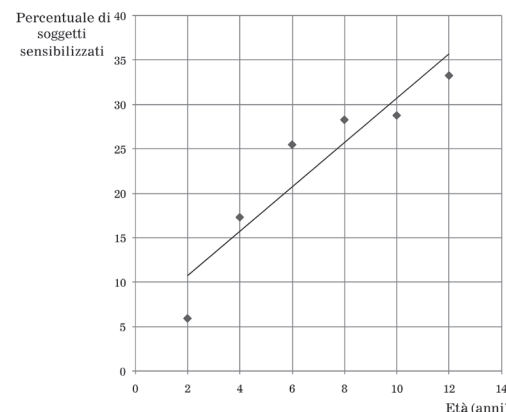


Figura 1 - Correlazione fra età e percentuale di sensibilizzazione in 1899 bambini con dermatite da contatto.

Tabella I - Percentuale di sensibilizzazione da contatto in 1.899 bambini senza e con dermatite atopica (DA) in rapporto all'età.

Età (anni)	Totale bambini testati	Bambini senza DA	Bambini con DA	Totale bambini
0 - 1	40	1/29 (3,4%)	0/11 (0%)	1/40 (2,5%)
1 - 2	64	6/51 (11,8%)	0/13 (0%)	6/64 (9,4%)
2 - 3	82	10/60 (16,7%)	3/22 (13,6%)	13/82 (15,9%)
3 - 4	108	15/80 (18,8%)	5/28 (17,9%)	20/108 (18,5%)
4 - 5	139	28/109 (25,7%)	6/30 (20,0%)	34/139 (24,5%)
5 - 6	155	34/128 (26,6%)	7/27 (25,9%)	41/155 (26,5%)
6 - 7	177	44/154 (28,6%)	5/23 (21,7%)	49/177 (27,7%)
7 - 8	173	43/152 (28,3%)	7/21 (33,3%)	50/173 (28,9%)
8 - 9	223	58/204 (28,4%)	6/19 (31,6%)	64/223 (28,7%)
9 - 10	218	59/201 (29,3%)	4/17 (23,5%)	63/218 (28,9%)
10 - 11	241	75/229 (32,8%)	3/12 (25,0%)	78/241 (32,4%)
11 - 12	279	90/266 (33,8%)	5/13 (38,5%)	95/279 (34,1%)
	1.899	463/1.663 (27,8%)	51/236 (21,6%)	514/1.899 (27,1%)

primo anno di vita al 34% ai 12 anni (tabella I). La prevalenza di allergia da contatto nei primi 6 anni di vita è del 19,6%, mentre arriva al 30,4% tra il sesto e il dodicesimo anno di vita (tabella I). E' emersa una più alta percentuale di sensibilizzazione nelle femmine (319; 30,9%) rispetto ai maschi (195; 22,5%). 267 bambini (51,9%) erano polisensibilizzati, con un numero medio di sensibilizzazioni per bambino pari a 1,9. Non sono state riscontrate differenze significative nella percentuale di reazioni positive fra bambini con DA e bambini senza DA (tabella I). La rilevanza clinica presente o passata era dell'89% nei soggetti senza DA e del 70% in quelli con DA.

Popolazione non atopica

La tabella II mostra le frequenze di sensibilizzazione ai diversi allergeni nei bambini con DC non atopici. Nichel solfato, potassio bicromato, timerosal, profumi mix, cobalto cloruro a additivi della gomma sono responsabili del più alto numero di reazioni positive. L'allergia da contatto a nichel solfato è più frequente nelle bambine, mentre quella a bicromato di potassio e mercaptobenzotiazolo prevale nei maschietti.

Nella tabella III sono riportati gli allergeni più comuni in base a due fasce di età, rispettivamente 0-6 anni e 7-12 anni: timerosal prevale

Tabella II - Risultati dei patch test in 1.663 bambini con dermatite da contatto (895 femmine e 768 maschi) non atopici.

Allergeni	Pazienti sensibilizzati	Femmine sensibilizzate	Maschi sensibilizzati
Nichel solfato	138 (8,3%)	101 (11,3%)	37 (4,8%)
Potassio bicromato	85 (5,1%)	30 (3,4%)	55 (7,2%)
Timerosal	70 (4,2%)	37 (4,1%)	33 (4,3%)
Profumi mix	67 (4,1%)	38 (4,2%)	29 (3,8%)
Cobalto cloruro	57 (3,4%)	41 (4,6%)	16 (2,1%)
Mercaptobenzotiazolo	53 (3,2%)	20 (2,2%)	33 (4,3%)
Resina <i>p</i> -tert-butilfenolformaldeidica	51 (3,1%)	28 (3,1%)	23 (3,0%)
Tiurami mix	49 (2,9%)	27 (3,1%)	22 (2,9%)
Fenilpropil-parafenilendiamina	31 (1,9%)	16 (1,8%)	15 (1,9%)
Lanolina	26 (1,6%)	13 (1,4%)	13 (1,7%)
Balsamo del Perù	25 (1,5%)	17 (1,9%)	8 (1,1%)
Parafenilendiamina	24 (1,4%)	13 (1,4%)	10 (1,3%)
Colofonia	21 (1,3%)	9 (1,0%)	12 (1,6%)
Parabeni mix	20 (1,2%)	10 (1,1%)	10 (1,3%)
Corticosteroidi mix	16 (0,9%)	7 (0,8%)	9 (1,2%)
Kathon CG®	14 (0,8%)	7 (0,8%)	7 (0,9%)
Disperso blu 124	13 (0,7%)	5 (0,6%)	8 (1,1%)
Neomicina solfato	11 (0,6%)	7 (0,8%)	4 (0,5%)
Dimetilaminopropilamina	11 (0,6%)	6 (0,7%)	5 (0,7%)
Euxyl K 400®	8 (0,5%)	6 (0,7%)	2 (0,3%)
Carba mix	7 (0,4%)	2 (0,2%)	5 (0,7%)
Etilendiamina dicloruro	6 (0,3%)	4 (0,4%)	2 (0,3%)
Mercurio ammoniato	4 (0,2%)	3 (0,3%)	1 (0,1%)
Benzocaina	3 (0,1%)	0 (0%)	3 (0,4%)

Tabella III - Allergeni più comunemente positivi in 1.663 bambini non atopici suddivisi in due fasce di età: 0-6 anni (457 casi) e 7-12 anni (1.206 casi).

Età (anni)	Allergene	Pazienti positivi
0 - 6	Timerosal	38 (8,3%)
	Profumi mix	23 (5,1%)
	Nichel solfato	20 (4,4%)
	Resina <i>p</i> -tert-butilfenolformaldeidica	19 (4,2%)
	Potassio bicromato	17 (3,7%)
	Mercaptobenzotiazolo	13 (2,8%)
	Tiurami mix	11 (2,4%)
	Cobalto cloruro	10 (2,2%)
7 - 12	Nichel solfato	118 (9,8%)
	Potassio bicromato	68 (5,6%)
	Cobalto cloruro	50 (4,1%)
	Profumi mix	44 (3,6%)
	Mercaptobenzotiazolo	43 (3,6%)
	Tiurami mix	40 (3,3%)
	Resina <i>p</i> -tert-butilfenolformaldeidica	36 (2,9%)
Timerosal	32 (2,7%)	

Tabella IV - Risultati dei patch test in 236 bambini (137 femmine e 99 maschi) con dermatite atopica.

Allergene	Pazienti sensibilizzati	Femmine sensibilizzate	Maschi sensibilizzati
Nichel solfato	20 (8,5%)	13 (9,5%)	7 (7,1%)
Profumi mix	12 (5,1%)	8 (5,8%)	4 (4,1%)
Timerosal	11 (4,7%)	6 (4,4%)	5 (5,1%)
Lanolina	8 (3,4%)	2 (1,5%)	6 (6,1%)
Neomicina solfato	7 (2,9%)	3 (2,2%)	4 (4,1%)
Potassio bicromato	7 (2,9%)	3 (2,2%)	4 (4,1%)
Balsamo del Perù	6 (2,5%)	6 (4,4%)	0 (0%)
Corticosteroidi mix	5 (2,1%)	2 (1,5%)	3 (3,1%)
Etilendiamina dicloruro	5 (2,1%)	2 (1,5%)	3 (3,1%)
Colofonia	4 (1,7%)	1 (0,7%)	3 (3,1%)
Parabeni mix	4 (1,7%)	1 (0,7%)	3 (3,1%)
Resina p-tert-butilfenolformaldeidica	4 (1,7%)	1 (0,7%)	3 (3,1%)
Cobalto cloruro	3 (1,3%)	3 (2,2%)	0 (0%)
Dimetilaminopropilamina	3 (1,3%)	2 (1,5%)	1 (1,1%)
Mercaptobenzotiazolo	3 (1,3%)	0 (0%)	3 (3,1%)
Parafenilendiamina	3 (1,3%)	2 (1,5%)	1 (1,1%)
Fenilisopropil-parafenilendiamina	2 (0,8%)	1 (0,7%)	1 (1,1%)
Kathon CG®	2 (0,8%)	2 (1,5%)	0 (0%)
Tiurami mix	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (2,1%)
Euxyl K 400®	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0 (0%)
Disperso blu 124	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (1,1%)
Mercurio ammoniatato	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (1,1%)

nella prima fascia d'età, mentre nella seconda prevalgono i metalli, ed in particolare nichel solfato.

Popolazione con dermatite atopica

Dei 1.899 bambini testati, 236 (12,4%) erano affetti da DA. L'incidenza di allergia da contatto è stata del 21,6%, con un progressivo aumento, anche in questo gruppo di pazienti, con l'età, da 0% nel primo e secondo anno di vita fino al 38,5% nel dodicesimo anno di vita (tabella I). Gli allergeni più frequentemente causa di sensibilizzazione sono riportati nella tabella IV, da cui risulta che le reazioni positive più comuni sono quelle a nichel solfato, profumi mix, timerosal, lanolina e neomicina solfato. Anche in questo caso, suddividendo il gruppo dei bambini in due fasce d'età, risulta che l'allergia da contatto a timerosal prevale nella fascia 0-6 anni, mentre nichel solfato è l'allergene più comune da 7 a 12 anni (tabella V).

Discussione

Da vari studi condotti nelle ultime decadi emerge che l'incidenza di allergia da contatto nei bambini aumenta con l'età, con percentuali di reazioni positive ai patch test clinicamente rilevanti variabili dal 56% al 93,3% dei casi¹⁻²⁹. La gran parte degli Autori è peraltro dell'av-

viso che i bambini siano in grado di tollerare le stesse concentrazioni dei test degli adulti senza il rischio di induzione di risposte di tipo irritativo^{10,13,14,18,21,35-37}.

Popolazione totale

Il nostro studio, condotto su una popolazione selezionata di 1.899 bambini con DC e di età compresa fra 0 e 12 anni, ha evidenziato un'incidenza di allergia da contatto nel 27,1% dei casi. Questi risultati sono in linea con le percentuali riportate in letteratura. Anche per quel che riguarda il sesso, i nostri dati (30,9% delle femmine e 22,5% dei maschi) sono in accordo con quelli riportati da altri Autori^{10,14,23}.

E' opinione comune che la sensibilizzazione da contatto aumenti con l'età e l'esposizione ambientale^{2,7,12,18,23,38}. Ciò trova conferma anche nel presente studio che evidenzia un progressivo e costante aumento di allergia da contatto dal 2,5% del primo anno di età al 34% a 12 anni. Alcuni Autori¹³, tuttavia, riportano picchi più alti di incidenza nei primi anni di vita^{23,39,40}, oppure verso i 6-7 anni con decremento dopo gli 8 anni. In letteratura sono riportati casi di sensibilizzazione da contatto anche in bambini di età inferiore a 6 mesi^{23,41,42}. Al riguardo, in un precedente studio¹⁷ abbiamo riportato un solo bambino non atopico di 5 mesi con sensibilizzazione a pirrolnitrina, presente in un antimicotico topico usato per preesistente

Tabella V - Allergeni più comunemente positivi in 236 bambini con dermatite atopica, suddivisi in due fasce di età: 0-6 anni (131 casi) e 7-12 anni (105 casi).

Età (anni)	Allergeni	Pazienti positivi
0 - 6	Timerosal	8 (6,1%)
	Lanolina	6 (4,6%)
	Nichel solfato	5 (3,8%)
	Profumi mix	4 (3,1%)
	Neomicina solfato	3 (2,3%)
	Potassio bicromato	1 (0,8%)
7 - 12	Nichel solfato	15 (14,3%)
	Profumi mix	8 (7,6%)
	Potassio bicromato	6 (5,7%)
	Neomicina solfato	4 (3,8%)
	Timerosal	3 (2,9%)
	Lanolina	2 (1,9%)

dermatite della zona dei pannolini (caso non considerato nella presente casistica).

Le sedi cutanee interessate dalla DC sono varie in rapporto con l'apteno in causa. Molto comune è l'interessamento delle regioni a contatto con metalli (lobo dei padiglioni auricolari, regione periombelicale) e dei piedi per contatto con componenti delle scarpe. Contrariamente a quanto si potrebbe ritenere, l'allergia da contatto sembra invece piuttosto rara nella regione dei pannolini. Oltre al caso sopra riportato di sensibilizzazione a pirrolnitrina, ne abbiamo osservato un altro (incluso nella presente casistica) di allergia a profumi mix in cosmetici in un bambino non atopico di 7 mesi con dermatite nella zona dei pannolini. In letteratura peraltro sono riportati rari casi di sensibilizzazione a componenti della gomma (mercaptobenzotiazolo, cicloesiltioftalimide e resina *p-ter-butilfenolformaldeidica*) nei pannolini^{43,44}.

L'alta prevalenza da noi osservata di dermatite da contatto irritante (72,9% dei casi) potrebbe essere legata a vari motivi. Un terzo circa dei soggetti da noi testati era di età inferiore ai 6 anni, periodo di vita durante il quale l'incidenza di allergia da contatto è notoriamente più bassa rispetto alle fasce di età più alte. Inoltre, la gran parte dei bambini testati nei primi 2 anni di vita era affetta da dermatite della zona dei pannolini, sulla quale raramente insorge allergia da contatto, nonostante il largo impiego di topici medicamentosi e non. Si tenga conto ancora che a scopo preventivo eseguiamo i patch test anche in casi modestissimi di DC, e ciò potrebbe incidere sulla prevalenza delle reazioni positive ai patch test. A queste motivazioni si aggiunga, in

alcuni casi, la possibile mancata testimonianza dell'allergene in causa.

Popolazione non atopica

I metalli, i derivati del mercurio (timerosal, mercurio ammoniato), i profumi e neomicina sono i più comuni allergeni in età pediatrica^{13-16,18,21,38,40,43}. Secondo altri Autori⁴⁵, i cosmetici rappresentano la causa più frequente di allergia da contatto in bambini dagli 11 ai 15 anni, a causa della sempre maggiore presenza sul mercato di prodotti specifici.

Nella nostra popolazione di bambini senza DA, nichel è risultato l'allergene più comune, seguito da bicromato di potassio, timerosal e componenti della gomma, tutte sostanze la cui prevalenza di sensibilizzazione sembra in costante incremento^{3,36}. L'alta percentuale di reazioni positive a timerosal è da ascrivere alla sua notoria presenza nei vaccini. La netta tendenza ad una maggiore incidenza di allergia a nichel solfato nelle bambine trova ovviamente riscontro nella realtà (maggiore esposizione rispetto ai maschietti) e nella letteratura.

Dalla suddivisione dei bambini non atopici in due fasce di età emergono alcune considerazioni. L'allergia da contatto a timerosal ha una netta più alta incidenza nei primi 6 anni di vita rispetto alla fascia di età 7-12 anni, a significare verosimilmente che con il tempo e senza più il contatto con mercuriali l'allergia possa spontaneamente regredire, come del resto emerge da specifici studi al riguardo condotti⁴⁶. Nella seconda fascia di età (7-12 anni) prevale invece nettamente la sensibilizzazione ai metalli ed in particolare a nichel solfato, e

ciò ovviamente si correla al sempre maggiore contatto con questa sostanza con il passare del tempo. I profumi contenuti in cosmetici sembrano invece mantenere la stessa incidenza di allergia negli anni; la stessa considerazione sembra valida anche per gli additivi della gomma delle scarpe, anche se dai nostri dati emerge un progressivo lento incremento di allergia con gli anni.

Popolazione atopica

La relazione tra allergia da contatto e DA è sempre stata oggetto di discussione. In passato, alcuni Autori⁴⁷ hanno riportato una ridotta prevalenza di sensibilizzazione da contatto in soggetti con DA rispetto ai controlli; ciò emergeva anche da studi sperimentali mediante dinitroclorobenzene^{48,49}, in accordo con il concetto che gli allergeni da contatto inducono preferibilmente una risposta dei linfociti Th1 e che i soggetti con DA hanno una "down regulation" delle stesse cellule⁵⁰. In realtà, dai dati più recenti della letteratura emerge che i Th1 hanno un ruolo determinante sia nel meccanismo patogenetico della DAC che in quello della DA; in quest'ultimo caso, i Th1 sarebbero influenti nella cronicizzazione dell'affezione^{51, 52}.

I nostri sono in accordo con i dati più recenti della letteratura, secondo i quali l'allergia da contatto è comune in soggetti con DA e soggetti non atopici^{18,23,29,36,38,53}. Anche in questo gruppo di pazienti nichel solfato è l'allergene più spesso in causa, seguito da profumi e ingredienti di farmaci di impiego topico. Dalla suddivisione dei pazienti in due fasce di età emerge che timerosal è l'allergene più comune nei primi 6 anni di vita, mentre la stessa incidenza si riduce nella fascia di età 7-12 anni, a conferma di quanto detto in precedenza a proposito del gruppo di bambini senza DA. In quest'ultima fascia di età prevale invece l'allergia da contatto a nichel solfato.

Sebbene si disponga di pochi dati al riguardo, sembra che non ci sia relazione nei soggetti con DA fra livelli sierici di IgE e allergia da contatto a uno o più apteni⁵⁴.

Conclusioni

Da studi su popolazione non selezionata e

ancor più su popolazione selezionata emerge chiaramente che i bambini sono suscettibili, così come gli adulti, all'allergia da contatto. Questa ultima aumenta con l'età, in rapporto con la sempre più facile esposizione ambientale a sostanze potenzialmente sensibilizzanti.

Nei bambini con DA l'incidenza di allergia da contatto non è diversa da quella dei soggetti non atopici. Nella valutazione delle reazioni a patch test, si tenga tuttavia conto della più facile evenienza di reazioni falsamente positive nei bambini con DA, legate all'alterata struttura cutanea. Questo tipo di reazioni, in genere follicolari e/o pustolose, sono più comuni nei confronti dei metalli. I patch test possono essere eseguiti nei bambini con sospetta allergia da contatto con la stessa metodica e le stesse sostanze alle concentrazioni usuali standard usate nell'adulto.

L'allergia da contatto acquisita nell'infanzia ha importanti ripercussioni per i pazienti e può assumere un rilevante ruolo nelle decisioni riguardanti le occupazioni future in età adulta. Anche per questi motivi, è mandatario evitare di usare nella popolazione pediatrica sostanze potenzialmente sensibilizzanti.

Bibliografia

1. Angelini G, Meneghini CL. Contact and bacterial allergy in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 163.
2. Meneghini CL, Angelini G. Le dermatiti da contatto. Roma: Lombardo Ed, 1982.
3. Pevny I, Brennenstuhl M, Razinskas G. Patch testing in children. (II). Results and case reports. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 302.
4. Balato N, Lembo G, Patruno C, et al. Patch testing in children. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 305.
5. Ayala F, Balato N, Patruno C, et al. A multicenter study of contact sensitization in children. Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali (GIRDCA). *Contact Dermatitis* 1992; 26: 307.
6. Gonçalo S, Gonçalo M, Azenha A, et al. Allergic contact dermatitis in children: a multicenter study of the Portuguese Contact Dermatitis Group (GPEDC). *Contact Dermatitis* 1992; 26: 112.
7. Meneghini CL. Contact dermatitis in children. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ (eds). *Textbook of contact dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag, 1992: 403.
8. Angelini G, Meneghini CL. Contact allergy in children. *Pediatr Dermatol News* 1987; 6: 1995.
9. Sevilla A, Romaguera C, Vilaplana J, et al. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 292.
10. Motolese A, Manzini BM, Donini M. Patch testing in infants. *Am J Contact Dermatitis* 1995; 6: 153.
11. Katsarou A, Koufou V, Armenaka M, et al. Patch tests in children: a review of 14 years experience. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 70.
12. Rudzki E, Rebandel P. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 66.
13. Stables GI, Forsyth A, Lever RS. Patch testing in children.

- Contact Dermatitis 1996; 34: 341.
14. Brasch J, Geier J. Patch test results in schoolchildren: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 1997; 37: 286.
 15. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Patch testing in children and adolescents: 5 years experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 964.
 16. Romaguera C, Vilaplana J. Contact dermatitis in children: 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis* 1998; 39: 277.
 17. Angelini G, Vena GA. Dermatite da contatto nei bambini. In: Angelini G, Vena GA (ed). *Dermatologia professionale e ambientale*. Vol III. Brescia: ISED, 1999; 635.
 18. Mortz CG, Andersen K. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 121.
 19. Lisi P, Hansel K. Atopic dermatitis and contact sensitivity. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2001; 55: 109.
 20. Belsito DV. Patch testing with a standard allergen ("screening") tray: rewards and risks. *Dermatol Ther* 2004; 17: 231.
 21. Bonamonte D, Foti C, Angelini G. Contact dermatitis in pediatric age. *G Ital Dermatol Venereol* 2004; 139: 15.
 22. Fernandez Vozmediano JM, Armario Hita JC. Allergic contact dermatitis in children. *JEADV* 2005; 19: 42.
 23. Seidenari S, Giusti F, Pepe P, et al. Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Pediatric Dermatology* 2005; 22: 1.
 24. Beattie PE, Green C, Lowe G, et al. Which children should we patch test? *Clin Exp Dermatol* 2006; 32: 6.
 25. Clayton TH, Wilkinson SM, Rawcliffe C, et al. Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U. K. centre. *Br J Dermatol* 2006; 154: 114.
 26. Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, et al. Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children and adolescents. *Pediatrics* 1986; 78: 1070.
 27. Barros MA, Baptista A, Correia TM, et al. Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 156.
 28. Wilkowska A, Grubska-Suchanek E, Karwacka I, et al. Contact allergy in children. *Cutis* 1996; 58: 176.
 29. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, et al. Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 352.
 30. Cassimos CHR, Kanakoudi-Tsakalidis F, Spyroglou K, et al. Skin sensitization to 2, 4 dinitrochlorobenzene (DNCB) in the first months of life. *J Clin Lab Immunol* 1980; 3: 111.
 31. Weston WL, Weston JA. Allergic contact dermatitis in children. *Am J Dis Child* 1984; 138: 932.
 32. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stochk)* 1980; 92 (suppl): 44.
 33. Commissione SIDEV/GIRDCA. Coordinatore G Angelini. *Linee guida sulla diagnostica della dermatite da contatto*. Edizione 1998. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134: 521.
 34. 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.
 35. Rietschel RL, Rosenthal LE. Standard patch tests screening series used diagnostically in young and elderly patients. *Am J Contact Dermatitis* 1990; 1: 53.
 36. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, et al. Contact sensitization in children. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 12.
 37. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo C, et al. Linee guida SIDAPA su Dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 45.
 38. Giordano-Labadie F, Rancé F, Pellegrin F, et al. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 192.
 39. Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, et al. Patch test reactions in children, adults and the elderly. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 316.
 40. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children: a 3-year single-centre study of 337 patients. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 233.
 41. Seidenari S, Manzini BM, Motolese A. Contact sensitization in infants: report of 3 cases. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 319.
 42. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* 2000; 105: e3.
 43. Roul S, Ducombs G, Leaute-Labreze C, et al. Lucky luke contact dermatitis due to rubber components of diapers. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 363.
 44. Belhadjali H, Giordano-Labadie F, Rancé F, et al. Lucky luke contact dermatitis from diapers: a new allergen? *Contact Dermatitis* 2001; 44: 248.
 45. Kohl L, Blondeel A, Song M. Allergic contact dermatitis from cosmetics. *Dermatology* 2002; 204: 334.
 46. Meneghini CL, Angelini G. Behaviour of contact allergy and new sensitivities on subsequent patch tests. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 138.
 47. Jones HE, Lewis CW, McMarlin SL. Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1973; 107: 217.
 48. Palacios J, Fuller EW, Blaylock WK. Immunological capabilities of patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 484.
 49. Rees J, Friedmann PS, Matthews JN. Contact sensitivity to dinitrochlorobenzene is impaired in atopic subjects: controversy revisited. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1173.
 50. Sampson HA. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 69: 469.
 51. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359.
 52. Akhavan A, Cohen SR. The relationship between atopic dermatitis and contact dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 158.
 53. El Samahy MH, El-Kerdani T. Value of patch testing in atopic dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 1997; 3: 154.
 54. Nielsen NH, Menné T. The relationship between IgE-mediated and cell-mediated hypersensitivities in an unselected Danish population: the Glostrup Allergy Study, Denmark. *Br J Dermatol* 1996; 134: 669.

Test *in vitro* nella diagnosi della dermatite allergica da contatto

Antonio Cristaudo¹, Stefano Bultrini², Mariagrazia De Rocco¹,
Valentina Bordignon², Claudia Cavallotti¹ e Paola Cordiali-Fei²

Riassunto. La dermatite da contatto è una risposta infiammatoria della cute che consegue all'esposizione occasionale o protratta ad un agente esogeno. A seconda del meccanismo patogenetico, la dermatite da contatto viene distinta in dermatite allergica da contatto (DAC) e dermatite da contatto irritante (DCI). La DAC è una reazione eczematosa che si sviluppa dopo circa 24-72 ore dal contatto con l'allergene, in soggetti precedentemente sensibilizzati, ed è mediata dal reclutamento e dall'espansione clonale di linfociti T effettori specifici. Attualmente la diagnosi di DAC si basa sull'osservazione clinico-anamnestica, supportata dalla positività del test epicutaneo (patch test). Pur essendo il patch test considerato il "gold standard" nella diagnostica della DAC, nella pratica clinica possono verificarsi sia effetti indesiderati che reazioni falsamente positive (per esecuzione del test in fase di reattività acuta, intensa reazione al cerotto, facile irritabilità della cute) o falsamente negative (per scarsa quantità o concentrazione dell'allergene, concomitante terapia immunosoppressiva, alta soglia di sensibilità del paziente). Inoltre, la lettura del test si basa su uno score visivo che, anche se ben standardizzato clinicamente, può risentire dell'esperienza soggettiva dell'operatore. Infine il patch test è ulteriormente influenzato dal tempo di lettura che varia dalle 48 alle 72 ore. I recenti progressi compiuti nello studio dei meccanismi effettori e regolatori della DAC hanno permesso negli ultimi anni di sviluppare nuovi test diagnostici *in vitro*. In questa rassegna vengono presi in considerazione sia i test *in vitro* come il test di trasformazione linfocitaria, il test MELISA e l'ELISpot assay, che attualmente vengono considerati di maggiore interesse clinico-diagnostico poiché possono essere di ausilio nella diagnosi della DAC in quelle condizioni che rendono impraticabili o di difficile interpretazione il più comune test epicutaneo, sia un nuovo sistema di analisi molecolare (QSAR) per la valutazione del potere sensibilizzante delle sostanze. Allo stato attuale delle conoscenze, tuttavia, non si dispone di un unico test *in vitro*, semplice, accurato, sicuro, con sufficiente specificità e sensibilità, applicabile come metodologia standard per la diagnosi *in vitro* di DAC. Ciò nonostante, gli studi effettuati negli ultimi anni hanno consentito una migliore conoscenza dei meccanismi effettori e regolatori che intervengono in corso di DAC, e hanno posto le basi per lo sviluppo di test *in vitro* validi da utilizzare nella diagnostica corrente delle patologie da ipersensibilità ritardata.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, patch test, test *in vitro*, test di trasformazione linfocitaria, MELISA test, ELISpot, QSAR.

Summary. *In vitro* tests in the diagnosis of allergic contact dermatitis. Contact dermatitis is caused by a cutaneous inflammatory response induced by the occasional or prolonged exposure of the skin to an exogenous agent. Depending on the mechanism of formation, contact dermatitis is classically divided into allergic contact dermatitis (ACD) and irritant contact dermatitis. The ACD is a typical eczematous reaction that develops after about 24-72 hours from contact with the allergen in previously sensitized subjects, and is mediated by the recruitment and clonal expansion of specific effector T cells. Currently, the diagnosis of ACD is based on anamnesis and clinical observation, supported by positive epicutaneous test (patch test). Although the patch test is considered the gold standard in diagnosis of ACD, in clinical practice there may be adverse effects as well as false positive (test run during the acute reaction, an intense reaction to the patch, high irritability of the skin) or false negative reactions (inadequate hapten concentration, concomitant immunosuppressive therapy, patient with high-sensitivity threshold). Moreover, the score is based on a visual evaluation which, even if clinically well standardized, may be affected by the personal experience of the operator. Finally, the patch test is further influenced by the reading time which varies from 48 to 72 hours after application. Recent advances in the study of the network of effector and regulator cells and cytokines in ACD have allowed the development of new diagnostic *in vitro* tests. In this review we considered the lymphocyte transformation test (LTT), the MELISA test, the ELISpot assay, which are currently considered the most helpful tools in the diagnosis of ACD, particularly when the most common epicutaneous test cannot be performed or gives uncertain results. In LTT, lymphocytes separated from peripheral blood in patients with contact dermatitis are incubated *in vitro* with the suspected allergen, and the ability of lymphocytes to proliferate in response to the allergen is evaluated by incorporating the DNA of the proliferating thymidine tritiated cells (³H-thymidine). The level

¹UOSD Dermatologia infiammatoria ed allergologica e ²Laboratorio di Analisi cliniche, Istituto dermatologico San Gallicano, IRCCS, Roma. Dr. Antonio Cristaudo, Istituto dermatologico San Gallicano, Via Elio Chianesi 53, 00144 Roma (e-mail: cristauddo@ifo.it).

Accettato per la pubblicazione il 22 marzo 2010.

of cell response is expressed as stimulation index. Similarly to the LTT, the MELISA provides the culturing lymphocytes isolated from peripheral blood in patients with suspected ACD, in the presence of the specific allergen. The activation of lymphocytes specifically induced by the allergen is evaluated using two separate technologies: the lymphocyte proliferation by incorporation of ^3H -thymidine, while the morphological evaluation of lymphoblasts is evaluated by light microscopy. In this case also, the level of cell response is expressed as stimulation index. Another *in vitro* test that can reveal hypersensitivity reactions in patients with ACD, is the ELISpot (Enzyme-Linked ImmunoSpot assay). ELISpot is an immunoassay method, initially used to identify and quantify the B lymphocytes secreting antibodies. The test was then modified and automated to quantify the number of cells secreting a specific cytokine in response to a specific stimulus. Moreover, new methods to predict the sensitizing properties of new substances, on the basis of their molecular structure, are also taken into consideration (QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationships). In conclusion, at the current state of knowledge, we do not have a single *in vitro* test, which is accurate, with adequate sufficient sensitivity and specificity, applicable as a diagnostic “standard” methodology for *in vitro* diagnosis of ACD.

Parole chiave: allergic contact dermatitis, *in vitro* tests, lymphocyte transformation test, MELISA, ELISpot assay, QSAR.

Introduzione

La dermatite allergica da contatto (DAC) è un’entità nosologica di frequente riscontro in ambito dermatologico. Si tratta di quadri di eczema a evoluzione acuta, sub-acuta o cronico-recidivante, scatenati dalla penetrazione nella cute di uno o più allergeni verso cui il paziente precedentemente si era sensibilizzato. Lo sviluppo della dermatite da contatto dipende dall’esposizione ambientale ma anche da una suscettibilità individuale; infatti non tutti gli individui esposti a fattori ambientali si sensibilizzano¹.

Le sostanze in grado di determinare DAC sono composti chimici con peso molecolare compreso tra 500 e 1000 dalton, dotate di gruppi reattivi che consentono il legame con una proteina della matrice extracellulare o della superficie cellulare. Le più frequenti sostanze sensibilizzanti sono i metalli (palladio, cromo, cobalto e nichel), i profumi e i cosmetici.

Nell’ultimo decennio molti studi, nell’uomo e nel topo, hanno permesso di delineare gli eventi patogenetici fondamentali nella DAC e di identificare le cellule del sistema immunitario maggiormente coinvolte nell’espressione clinica della malattia. Tra queste i linfociti T CD8+, ritenuti in grado di indurre, una volta attivati dall’aptene, l’apoptosi dei cheratinociti mediante il legame tra Fas-Fas ligando^{2,3}. Tuttavia anche i linfociti T CD4+, anch’essi coinvolti nella regolazione delle reazioni immunomediata, dimostrano un ruolo favorente l’espressione della malattia. Infatti, nell’ambito dei linfociti CD4+ sono state individuate sottopopolazioni a funzione regolatoria, importanti nel limitare l’eccessiva amplificazione della risposta in-

fiammatoria. Tali linfociti inibiscono la risposta immune antigene-specifica attraverso il rilascio di IL-10 che limita la funzione presentante l’antigene e la secrezione di IL-12 da parte di monociti e cellule dendritiche cutanee⁴.

Attualmente la diagnosi di DAC si basa sull’osservazione clinico-anamnestica, supportata dalla positività al test epicutaneo. Il patch test, introdotto nell’iter allergodiagnostico nel 1896, rappresenta lo strumento più diretto, più pratico e più specifico fra quelli *in vivo*. Nonostante il patch test sia considerato il “gold standard” nella diagnostica della DAC, nella pratica clinica si possono frequentemente verificare reazioni sia falsamente positive (per esecuzione del test in fase di reattività acuta, intensa reazione al cerotto, facile irritabilità della cute) che falsamente negative (per scarsa quantità o concentrazione dell’allergene, concomitante terapia immunosoppressiva, alta soglia di sensibilità del paziente). Inoltre, la lettura del test si basa sull’assegnazione di un punteggio che, anche se ben standardizzato, può risentire dell’esperienza soggettiva dell’osservatore. Infine il patch test è influenzato dal tempo di lettura, variabile da 48 a 72 ore⁵⁻⁶.

Per tali ragioni si è sentita la necessità di elaborare test *in vitro*. In questa rassegna vengono presi in considerazione quelli che attualmente vengono considerati di maggiore interesse clinico-diagnostico (test di trasformazione linfocitaria, MELISA test, ELISpot assay), in quanto possono essere di ausilio nella diagnosi della DAC in quelle condizioni che rendono impraticabili o di difficile interpretazione il patch test, e un nuovo sistema di analisi molecolare (QSAR) per la valutazione del potere sensibilizzante delle sostanze.

Test di trasformazione linfocitaria

Una delle metodologie *in vitro* più utilizzate nel percorso diagnostico della DAC è il test di trasformazione linfocitaria, spesso indicato con l'acronimo LTT (lymphocyte transformation test). Il test si basa sull'osservazione di Nowell⁷ che descrisse la trasformazione in blasti dei linfociti trattati *in vitro* con fitoemagglutinina.

I linfociti isolati dal sangue periferico dei pazienti con sospetta DAC vengono incubati *in vitro* con l'allergene sospetto; la loro capacità di proliferare specificamente in risposta all'allergene viene valutata mediante l'incorporazione di timidina triziata nel DNA delle cellule proliferanti. L'incorporazione di timidina, correlata direttamente con la proliferazione cellulare, e l'utilizzo dell'isotopo radiomarcato ne permette una valutazione quantitativa attraverso la misura delle dpm (disintegrazioni per minuto). Il livello di reattività linfocitaria è espresso come indice di stimolazione che viene calcolato come rapporto tra la quantità di timidina triziata incorporata dalle cellule tenute in coltura con l'antigene e la quantità di timidina triziata incorporata dalle cellule in coltura senza antigene. Un valore al di sopra di 3 è indicativo di una reazione positiva verso l'allergene sospetto; valori compresi tra 2 e 3 indicano una possibile sensibilizzazione mentre valori inferiori a 2 depongono per un risultato negativo del test.

L'utilizzo di materiale radioattivo e la necessità di usare il campione ematico non oltre le 48 ore dal prelievo costituiscono i due principali limiti all'impiego di LTT. Inoltre la validità del test è influenzata anche dal grado di attivazione del sistema immune del paziente, in quanto un'elevata proliferazione linfocitaria basale può rendere non valutabile la proliferazione indotta dallo stimolo specifico.

Sino ad ora il test è stato utilizzato per valutare il comportamento di un limitato numero di allergeni, quali i metalli ed alcuni farmaci⁸⁻¹⁰.

MEemory Lymphocyte ImmunoStimulation Assay: MELISA

MELISA è un test *in vitro* in grado di valutare la reattività cellulare specifica nei confronti di alcuni antigeni¹¹. Analogamente a LTT, MELISA prevede la messa in coltura dei linfociti isolati dal sangue periferico di pazienti con

sospetta DAC in presenza dell'allergene specifico. L'attivazione dei linfociti specificamente indotta dall'allergene, tuttavia, viene valutata mediante due tecnologie distinte: la proliferazione linfocitaria mediante l'incorporazione di timidina triziata e la valutazione morfologica dei linfoblasti al microscopio ottico. Anche in questo caso, il livello di reattività delle cellule del sistema immune è espresso come indice di stimolazione.

Il test è stato progressivamente migliorato allo scopo di incrementare la specificità, la sensibilità, l'attendibilità e la riproducibilità rispetto a LTT.

Valentine-Thon e Schiwara¹² nel 2003, allo scopo di validare questa metodica diagnostica, hanno analizzato la frequenza e la distribuzione della reattività a diversi metalli (nichel, titanio, cadmio, oro, palladio, piombo, berillio, mercurio) in 250 pazienti con patologia confermata e/o sospetta. I risultati dello studio hanno dimostrato un'elevata riproducibilità, sensibilità, specificità e attendibilità del MELISA. Infatti tutti i pazienti con una sospetta o confermata allergia a nichel sono risultati positivi al test, mentre quelli non sospettati di allergia al nichel sono risultati tutti negativi. Inoltre lo studio ha evidenziato che MELISA, pur essendo dipendente dalla concentrazione dei linfociti utilizzati e dalla concentrazione dei metalli testati, presenta una riproducibilità del 94% utilizzando come cut-off dell'indice di stimolazione un valore superiore o uguale a 3 o del 99% considerando positivo un indice di stimolazione maggiore o uguale a 5.

Enzyme-Linked ImmunoSpot assay: ELISpot

Altro test *in vitro* in grado di evidenziare le reazioni di ipersensibilità in soggetti con DAC è ELISpot^{13,14}. E' una metodica immunoenzimatica che inizialmente è stata utilizzata per identificare e quantificare i linfociti B secernenti anticorpi. Il test è stato poi modificato e automatizzato per quantificare il numero delle cellule secernenti una specifica citochina in risposta ad uno stimolo specifico.

La metodica prevede l'incubazione di un numero noto di linfociti (2×10^5), prelevati dal sangue periferico di un soggetto con sospetta DAC, in singoli pozzetti di una micropiastra sul cui fondo è adesa una membrana di nitrocellulo-

sa rivestita di anticorpi rivolti verso la citochina di interesse (ad esempio, IFN- γ). Dopo un breve periodo di coltura nei pozzetti della micropiastra in presenza o in assenza di allergene (da 12 a 24 ore), i linfociti vengono rimossi; dopo lavaggio, si procede come per un test immunoenzimatico. La citochina rilasciata da una singola cellula verrà quindi evidenziata come uno spot di colore sul fondo del pozzetto. L'analisi delle immagini, effettuate mediante software specifico, consente di valutare la risposta linfocitaria di un soggetto all'agente sensibilizzante.

L'interesse della metodica deriva dal fatto che nella DAC è possibile valutare, attraverso profili di citochine, la risposta linfocitaria elicitata dall'allergene¹⁵. Infatti, i linfociti del sangue periferico di soggetti con allergia ad alcuni metalli, ed in particolare a nichel, producono *in vitro* elevate quantità di IFN- γ , mentre i soggetti non sensibilizzati producono elevate quantità di IL-10, così come descritto anche in un nostro recente studio¹⁶. E' da sottolineare comunque che, a differenza della DAC da nichel, dove sia i profili citochinici di espressione generati tramite saggio ELISpot che l'attivazione di specifici cloni T sono stati ampiamente descritti¹⁷⁻¹⁹, pochi sono ancora gli studi effettuati sulla produzione citochinica in risposta ad altri allergeni.

Nuovi test *in vitro*

I progressi conoscitivi nell'ambito dei meccanismi effettori e regolatori nella DAC hanno permesso lo sviluppo di nuovi sistemi diagnostici *in vitro*.

Caratterizzazione funzionale delle sottopopolazioni linfocitarie

Negli anni scorsi è stato sviluppato un nuovo approccio diagnostico per la DAC da nichel basato sulla caratterizzazione funzionale di sottopopolazioni linfocitarie coinvolte nelle risposte nichel-specifiche. Uno studio di Ottaviani *et al*²⁰ infatti, ha dimostrato che l'espressione di una DAC a nichel è correlata allo sviluppo di una risposta linfocitaria specifica della sottopopolazione CD8+, identificabile attraverso l'analisi citofluorimetrica dell'espressione di membrana dell'antigene di attivazione CD69. La maggioranza degli individui con patch test positivo a nichel solfato e storia clinica di DAC

a nichel possiede, infatti, linfociti CD8+ nichel-specifici nel sangue periferico che invece sono assenti nei soggetti non allergici. Rimane da valutare se la correlazione riscontrata tra lo sviluppo di risposte CD8+ e sviluppo di DAC sia un fenomeno immunitario legato a nichel o se possa essere applicabile come metodica diagnostica ad un più vasto gruppo di sostanze sensibilizzanti da contatto. In ogni caso l'analisi *in vitro* della componente linfocitaria T CD8+ può rappresentare un approccio diagnostico innovativo di supporto nella diagnosi di DAC da nichel e soprattutto per il monitoraggio di terapie desensibilizzanti.

QSAR

Il QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) è un metodo per valutare il potenziale sensibilizzante di una sostanza non ancora conosciuta, utilizzando parametri ottenuti dalla struttura chimica della molecola^{21,22}, uniti a modelli statistico-matematici derivati dai dati empirici dei test *in vivo*, su modelli animali, come ad esempio l'LLNA (Mouse Local Lymph Node Assay). Il vantaggio di questo test è quello di poter prevedere la capacità sensibilizzante di una sostanza limitando l'utilizzo dei numerosi test effettuati sugli animali da laboratorio. Per poter identificare una sostanza potenzialmente sensibilizzante è necessaria una caratterizzazione chimica della molecola, incluse l'idrofobicità e la capacità di reagire covalentemente con una proteina "carrier".

Sebbene non sia un test funzionale *in vitro* per la diagnosi di DAC, tale approccio allo studio delle sostanze potenzialmente sensibilizzanti può rappresentare un sostanziale contributo alla diagnosi e alla prevenzione del fenomeno della sensibilizzazione cutanea.

Conclusioni

Nonostante i numerosi lavori prodotti negli ultimi anni sullo studio della reattività cellulare *in vitro* indotta da agenti sensibilizzanti, non sono state ancora elaborate linee guida su quale sia il metodo migliore nella diagnosi di DAC. L'accuratezza diagnostica di ciascuna metodologia, infatti, varia in base al tipo di metalloaptene utilizzato per l'esecuzione del test.

A tale riguardo, è stato recentemente pub-

blicato uno studio effettuato da Lindemann *et al*²³ sulla valutazione della sensibilizzazione a cromo attraverso diversi test *in vitro*, allo scopo di individuare il metodo più efficace nel rilevare l'allergia a cromo. La reattività periferica di 82 volontari esposti sia a cromo trivalente che esavalente, è stata analizzata sia con LTT che con ELISpot. In particolare sono stati analizzati i risultati in relazione alla sensibilizzazione associata o non alla presenza di manifestazioni cliniche. Gli autori concludono che per una diagnosi accurata di allergia a cromo devono essere presenti tre elementi fondamentali: esposizione professionale a cromo, patch test positivo, reazione positiva a LTT. Quest'ultimo è presentato come migliore di ELISpot (risultati confermati in seguito anche da Minang *et al*²⁴) per la discriminazione accurata tra sensibilizzazione associata a sintomatologia clinica rispetto ai casi senza obiettività clinica. D'altra parte, Spiewak *et al*²⁵, che hanno valutato sia ELISpot che LTT per rilevare l'allergia da contatto a nichel concludono, nel loro lavoro, che il metodo *in vitro* migliore per diagnosticare la DAC da nichel è ELISpot in condizioni di coltura modificate.

In conclusione, allo stato attuale delle conoscenze, nonostante i molti lavori sperimentali e clinici, non si dispone di un unico test *in vitro*, semplice, accurato, sicuro, con sufficiente specificità e sensibilità, applicabile come metodologia diagnostica "standard" per la diagnosi *in vitro* di DAC. Tuttavia gli studi effettuati a questo scopo negli ultimi anni sono da considerare di grande utilità perché hanno consentito una migliore conoscenza dei meccanismi effettori e regolatori che intervengono in corso di DAC, e hanno posto le basi per lo sviluppo di test *in vitro* validi da utilizzare nella diagnostica corrente delle patologie da ipersensibilità ritardata.

Bibliografia

- Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001; 56: 1192.
- Kehren J, Desvignes C, Krasteva M, et al. Cytotoxicity is mandatory for CD8(+) T cell-mediated contact hypersensitivity. *J Exp Med* 1999; 189: 779.
- Traidl C, Sebastiani S, Albanesi C, et al. Disparate cytotoxic activity of nickel-specific CD8+ and CD4+ T cell subsets against keratinocytes. *J Immunol* 2000; 165: 3058.
- Cavani A, Nasorri F, Prezzi C, et al. Human CD4+ T lymphocytes with remarkable regulatory functions on dendritic cells and nickel-specific Th1 immune responses. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 295.

- Spiewak R. Problems with interpreting the results of allergological patch tests: an analysis of test results in 196 patients with suspected contact dermatitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1997; 3: 36.
- Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 330.
- Nowell PC. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res* 1960; 20: 462.
- Sacks B, Erdmann S, Al Masaoudi T, et al. Molecular features determining reactivity in allergic contact dermatitis to chloramphenicol and azidamphenicol. *Allergy* 2001; 56: 69.
- Basketter D, Menné T. Lymphocyte transformation test in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 1.
- Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, et al. In vitro testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Mol Diagn Ther* 2009; 13: 313.
- Stejskal VDM, Cederbrant K, Lindvall A, et al. MELISA-an in vitro tool for the study of metal allergy. *Toxicol In Vitro* 1994; 8: 991.
- Valentine-Thon E, Schiwara HW. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 57.
- Jakobson E, Masjedi K, Ahlborg N, et al. Cytokine production in nickel-sensitized individuals analysed with enzyme-linked immunospot assay: possible implication for diagnosis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 442.
- Lindemann M, Bohmer J, Zabel M, et al. ELISpot: a new tool for the detection of nickel sensitization. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 992.
- Czerkinsky C, Andersson G, Ekre H P. Reverse ELISPOT assay for clonal analysis of cytokine production. I. Enumeration of gamma-interferon-secreting cells. *J Immunol Methods* 1988; 110: 29.
- Bordignon V, Palamara F, Cordiali-Fei P, et al. Nickel, palladium and rhodium induced IFN-gamma and IL-10 production as assessed by in vitro ELISpot-analysis in contact dermatitis patients. *BMC Immunol* 2008; 9:19.
- Cavani A, Mei D, Guerra E, et al. Patients with allergic contact dermatitis to nickel and nonallergic individuals display different nickel-specific T cell responses. Evidence for the presence of effector CD8+ and regulatory CD4+ T cells. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 621.
- Cavani A, Albanesi C, Traidl C, et al. Effector and regulatory T cells in allergic contact dermatitis. *Trends Immunol* 2001; 22: 118.
- Büdingner L, Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy* 2000; 55: 108.
- Ottaviani C, Nasorri F, Frezzolini A, et al. Sviluppo di nuove metodiche in vitro per la diagnosi di dermatite allergica da contatto al nichel. *Annali italiani di dermatologia allergologica clinica e sperimentale* 2003; 57: 88.
- Miller MD, Yourtee DM, Glaros AG, et al. Quantum mechanical structure-activity relationship analyses for skin sensitization. *J Chem Inf Model* 2005; 45: 924.
- Federowicz A, Singh H, Soderheim S, et al. Structure-activity models for contact sensitization. *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 954.
- Lindemann M, Rietschel F, Zabel M, et al. Detection of chromium allergy by cellular in vitro methods. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1468.
- Minang JT, Areström I, Troye-Blomberg M, et al. Nickel, cobalt, chromium, palladium and gold induce a mixed Th1- and Th2-type cytokine response in vitro in subjects with contact allergy to the respective metals. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 417.
- Spiewak R, Moed H, von Blomberg BM, et al. Allergic contact dermatitis to nickel: modified in vitro test protocols for better detection of allergen-specific response. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 63.

Cheilite allergica da contatto con alcol oleico

Caterina Foti, Annarita Antelmi, Anna Conserva, Alessandra Ferrari,
Giuseppe Pellegrini e Domenico Bonamonte

Riassunto. L'alcol oleico è un alcol grasso insaturo, non ionico, frequentemente utilizzato come emolliente, emulsionante ed addensante in rossetti, creme e lozioni per capelli, medicinali topici. Riportiamo un caso di cheilite allergica da contatto con "stick" protettivo per labbra, verificatosi in una bambina di 10 anni. Ai fini diagnostici la piccola è stata sottoposta a patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale), con la serie integrativa "cheiliti" SIDAPA, con lo "stick" come tale e con i singoli costituenti di quest'ultimo. I suddetti test hanno rivelato una reazione intensamente positiva (+++) allo "stick" ed all'alcol oleico testato al 5% in vaselina. Detta concentrazione è risultata sufficiente ad elicitare una risposta positiva, tanto da poter rappresentare la concentrazione ideale da utilizzare nei bambini.

Parole chiave: cheilite allergica da contatto, alcol oleico, "stick" protettivo per labbra, cosmetici, patch test.

Summary. *Allergic contact cheilitis from oleyl alcohol.* Oleyl alcohol is a non-ionic unsaturated fatty alcohol, commonly used as an emollient, emulsifying and thickening agent in lipsticks, creams and lotions for hair, and topical medicaments. We report a case of allergic contact cheilitis in a child caused by a lipstick. For diagnostic purposes the child was patch tested with the SIDAPA (Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology) standard series, with the integrative SIDAPA "cheilitis" series, with the stick as is and with the single constituents of the lipstick. The tests showed a strongly positive reaction (+++) to lipstick and to oleyl alcohol 5% pet. This concentration was ideal to elicit an allergic positive reaction and seems to be appropriate to test oleyl alcohol in children.

Key words: allergic contact cheilitis, oleyl alcohol, lipstick, cosmetics, patch test.

Introduzione

La cheilite allergica da contatto è un processo infiammatorio che coinvolge labbra e cute periorale, causato dal contatto con allergeni contenuti in dentifrici, colluttori, sostanze di impiego odontoiatrico, protesi dentarie, medicinali topici, rossetti, "stick" protettivi per labbra, schermanti solari e smalti per unghie¹.

Riportiamo un caso di cheilite allergica da contatto in una bambina provocata da uno "stick" protettivo per labbra contenente alcol oleico, sostanza utilizzata come emulsionante in cosmetici e medicinali topici.

Caso clinico

Una bambina di 10 anni, non atopica, in buone condizioni di salute, è giunta alla nostra osservazione per la comparsa di eritema, edema e desquamazione delle labbra e della zona periorale, insorti un mese prima. La paziente riferiva la comparsa della dermatite alcuni giorni dopo l'utilizzo prolungato di uno "stick" per labbra Labrosan® (Paglieri Profumi SpA, Alessandria, Italia). La sintomatologia è regredita sospendendo l'uso del prodotto e grazie al trattamento con corticosteroide topico (beta-metasone benzoato) ed antistaminico orale.

Sono stati eseguiti patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambien-

tale), con la serie integrativa “cheiliti” SIDAPA e con lo “stick” utilizzato dalla paziente prima della comparsa della dermatite. I patch test sono stati eseguiti utilizzando come supporto gli Al-test® (Imeco ab, Södertälje, Svezia) e la lettura è stata effettuata dopo 2 e 4 giorni (D2 e D4). È stata riscontrata una reazione intensamente positiva (+++) allo “stick”, testato come tale, a D2 e D4. Fotopatch test con il succitato prodotto sono risultati negativi.

Patch test e fotopatch test con i singoli costituenti dello “stick”, gentilmente forniti da Paglieri Profumi SpA (Alessandria, Italia), hanno evidenziato una severa reazione allergica (+++) all'alcol oleico testato al 5% in vaselina.

Cinque soggetti sani sono stati sottoposti a patch test con alcol oleico mostrando reazione negativa. E' stata pertanto formulata diagnosi di cheilite allergica da contatto con alcol oleico contenuto nello “stick” per labbra.

Discussione

L'alcol oleico è un alcol grasso insaturo, non ionico, frequentemente utilizzato come emolliente, emulsionante ed addensante in rossetti, creme e lozioni per capelli, medicinali topici.

Gli alcoli alifatici a lunga catena sono largamente utilizzati nei prodotti cosmetici e farmaceutici in virtù delle loro caratteristiche chimiche che permettono di correggere la stabilità e la viscosità di molti tipi di formulazioni². Quelli più frequentemente usati sono gli alcoli oleico, laurilico, miristilico, cetilico e stearilico, spesso presenti in miscele. Sebbene gli emulsionanti siano largamente utilizzati nei prodotti topici, le segnalazioni in letteratura di allergia da contatto a tali sostanze sono scarse e sporadiche; tuttavia, uno studio condotto da Tosti *et al*³, analizzando la frequenza di sensibilizzazione ai suddetti alcoli grassi in una popolazione di 146 soggetti con dermatite allergica da contatto (DAC) con cosmetici e medicinali topici, ha rilevato che 33 di essi era positivo al patch test con alcol oleico e solo 1 con alcol stearilico, entrambi testati al 30% in vaselina³.

L'elevata frequenza di sensibilizzazione ad alcol oleico rispetto ad altri alcoli è legata alla sua struttura chimica, caratterizzata dalla

presenza di un doppio legame nella catena carboniosa che lo rende più suscettibile a modificazioni chimiche, con aumento della sua capacità sensibilizzante, in particolare quando esposto alla luce solare³. Anche reazioni allergiche ad altri alcoli alifatici a lunga catena, quali alcol cetilico ed alcol stearilico, sono state attribuite all'alcol oleico, che è spesso presente in questi ultimi come impurità⁴.

In letteratura sono riportati alcuni casi di DAC con alcol oleico contenuto in vari prodotti. Fra le maggiori fonti di sensibilizzazione ad alcol oleico emergono cosmetici, medicinali topici e prodotti per capelli; nel lavoro di Tosti *et al*³ 25 le reazioni positive osservate in 25 dei 34 pazienti sono state ritenute rilevanti e conseguenti all'uso dei sopraindicati prodotti.

Ishiguro e Kawashima⁵ hanno segnalato un caso di allergia da contatto con alcol oleico contenuto in una crema antimicotica utilizzata per il trattamento di una tinea pedis. Guidetti *et al*⁴ hanno messo in evidenza 4 casi di DAC con alcol oleico contenuto rispettivamente in una lozione schermante solare, in una lozione per capelli, in un latte detergente ed in un detergente liquido. Più di recente Andersen e Broesby-Olsen⁶ hanno segnalato il primo caso di allergia da contatto alla crema Elidel® (Novartis, Basel, Svizzera), in cui l'allergene non era il principio attivo (pimecrolimus), bensì l'alcol oleico presente nel prodotto come emulsionante. E' noto, inoltre, un caso di dermatite da contatto occupazionale in un metalmeccanico che manipolava fluidi da taglio contenenti alcol oleico⁷. Gli “stick” per labbra sono stati segnalati come possibile causa di sensibilizzazione da contatto ad alcol oleico per la prima volta nel 1960⁸. Successivamente, sono stati descritti altri due casi di cheilite allergica da contatto con alcol oleico conseguenti all'uso di “stick” per labbra. Nel primo la paziente risultava contemporaneamente positiva ad alcol oleico ed acido ricinoleico: la positività contemporanea alle due sostanze è stata attribuita ad una cross-reazione, giustificata dalla loro somiglianza strutturale⁹; il secondo, più recente, riguardava una paziente con allergia a numerosi “stick” per labbra per la presenza comune negli stessi di alcol oleico¹⁰.

La nostra segnalazione di cheilite allergica da contatto con alcol oleico sembrerebbe

essere la prima in una bambina che aveva utilizzato uno “stick” per labbra. Nei casi pubblicati in letteratura sono stati eseguiti patch test con alcol oleico a concentrazioni variabili dal 10% al 30% in vaselina e al 6% in acqua¹⁰. Nella nostra esperienza, invece, la concentrazione del 5% in vaselina è risultata sufficiente ad elicitare una risposta positiva tanto da poter rappresentare la concentrazione ideale da utilizzare nei bambini. Nei pazienti con sospetta dermatite da contatto con cosmetici e medicinali topici è dunque consigliabile testare l'alcol oleico, soprattutto quando sviluppano reazioni eczematose con prodotti che lo contengono. Tale necessità va estesa anche in caso di reazioni a prodotti contenenti altri alcoli grassi, come alcol stearilico ed alcol cetilico, dei quali esso potrebbe costituire un'impurità.

Bibliografia

1. Angelini G, Vena GA. Dermatologia professionale e ambientale. ISED: Brescia, 1999.
2. Jellinek JS. Formulation and function of cosmetics. J Wiley and Sons Inc.: New York, 1970.
3. Tosti A, Vincenzi C, Guerra L, et al. Contact dermatitis from fatty alcohols. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 287.
4. Guidetti MS, Vincenzi C, Guerra L, et al. Contact dermatitis due to oleyl alcohol. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 260.
5. Ishiguro N, Kawashima M. Contact dermatitis from impurities in alcohol. *Contact dermatitis* 1991; 25: 257.
6. Andersen KE, Broesby-Olsen S. Allergic contact dermatitis from oleyl alcohol in Elidel® cream. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 354.
7. Koch P. Occupational allergic contact dermatitis from oleyl alcohol and monoethanolamine in a metalworking fluid. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 273.
8. Calnan CD, Sarkany I. Studies in contact dermatitis (XII). Sensitivity to oleyl alcohol. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1960; 44: 47.
9. Tan BB, Noble AL, Roberts ME, et al. Allergic contact dermatitis from oleyl alcohol in lipstick cross-reacting with ricinoleic acid in castor oil and lanolin. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 41.
10. Inui S, Azukizawa H, Katayama I. Recurrent contact cheilitis because of glyceryl isostearate, diisostearyl maleate, oleyl alcohol, and Lithol Rubine BCA in lipsticks. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 231.

Dermatite da contatto sistemica da mitomicina C: caso clinico

Cataldo Patruno, Orlando Zagaria, Emanuela Fiammenghi, Claudio Lembo e Nicola Balato

Riassunto. Un paziente di 74 anni presentava un'eruzione diffusa in macule eritemato-desquamative, insorta 2 giorni dopo la terza instillazione intravesicale di mitomicina C (mC) per carcinoma vescicale superficiale. Il patch test con il preparato del commercio diluito al 10% in acqua ed il ROAT (Repeated Open Application Test) erano positivi. Veniva pertanto posta diagnosi di dermatite da contatto sistemica da mC. La mC è un antibiotico antitumorale alchilante del gruppo degli aminochinoni, utilizzato per il trattamento topico del carcinoma vescicale. Circa il 9% dei pazienti trattati con tale chemioterapico sviluppa reazioni avverse cutanee. La dermatite da contatto sistemica, per gli aspetti clinici non specifici, risulta non sempre di agevole diagnosi anche per le difficoltà esistenti nell'esecuzione e nella interpretazione del patch test con mC.

Parole chiave: dermatite da contatto sistemica, mitomicina C, reazioni avverse a farmaco, patch test, carcinoma vescicale.

Summary. *Systemic allergic contact dermatitis due to mitomycin C: a case report.* A 74-year-old man who developed systemic contact dermatitis due to intravesical chemotherapy with mitomycin C (mC) is herein described. The rash developed about 2 days after the third intravesical instillation of mC for superficial bladder carcinoma. It was characterized by diffuse erythematous and scaling patches, mainly located at the folds. Treatment with 25 mg/day of prednisone and the suspension of mC treatment led to the clearing of the rash. Patch test with the drug 10% in water and ROAT with the drug as is were positive. MC is an alkylating agent used by intravesical instillation to treat bladder carcinoma. Reports suggest that up to 9% of the treated patients develop skin reactions, systemic allergic contact dermatitis being one of the commonest. Systemic contact dermatitis is a not always simple diagnosis due to the aspecific clinical features and to the difficulties in patch testing with mC.

Key words: systemic contact dermatitis, mitomycin C, adverse drug reactions, patch test, bladder carcinoma.

Caso clinico

Un uomo di 74 veniva alla nostra osservazione per la comparsa, da 4 giorni, di chiazze eritematose e desquamanti, pruriginose, insorte al tronco e poi interessanti gran parte della superficie cutanea, con prevalente localizzazione alle pieghe ascellari, antecubitali e poplitee. La dermatite era insorta circa 48 ore dopo la terza somministrazione intravesicale di mitomicina C (mC), che il paziente praticava con cadenza settimanale per carcinoma vescicale superficiale, già trattato con resezione transureterale. Il paziente non era stato sottoposto nel passato a nessun altro trattamento

chemioterapico. La terapia con prednisone (50 mg/die) per 7 giorni e, dopo consulenza specialistica urologica, la sospensione della chemioterapia determinavano la rapida risoluzione delle manifestazioni cutanee.

I patch test con la serie standard SIDAPA risultavano negativi. I patch test praticati con mC in soluzione acquosa terapeutica (40 mg/40 ml) all'1% e 5% in acqua e controllati fino in settimana giornata erano negativi; quello con mC al 10% in acqua, negativo dopo 48 ore, mostrava una lieve reazione eritemato-papulosa follicolare dopo 72 ore (figura 1). La risposta incrementava di intensità nei giorni successivi fino a raggiungere la massima espressione in

settima giornata (figura 2). Il repeated open application test (ROAT) praticato con il farmaco come tale alla piega poplitea destra risultava positivo in quinta giornata (figura 3). Veniva pertanto posta diagnosi di dermatite da contatto sistemica.

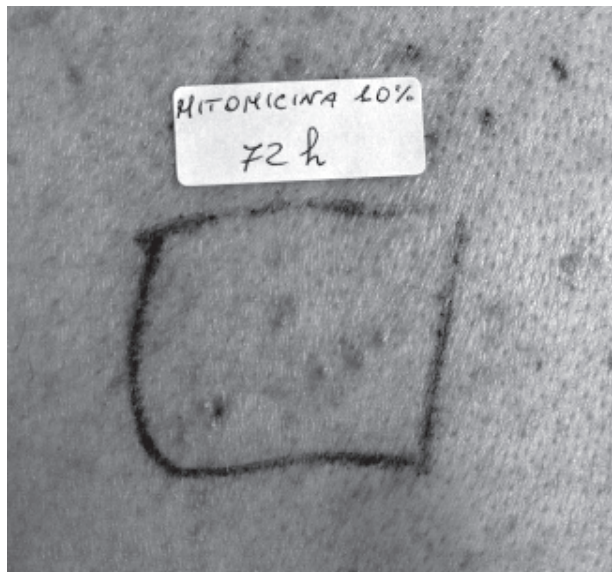


Figura 1 - Patch test con mitomicina C in soluzione acquosa 10% (72 ore).

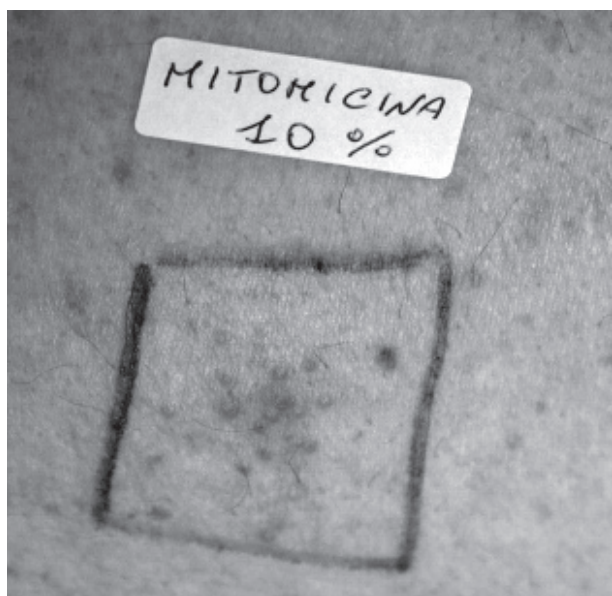


Figura 2 - Patch test con mitomicina C in soluzione acquosa 10% (7ª giornata).

Discussione

Il carcinoma vescicale è una neoplasia che colpisce prevalentemente il sesso maschile dalla quinta decade di vita in poi¹. Nel 75% dei casi si presenta confinato alla mucosa vescicale



Figura 3 - ROAT con mitomicina C soluzione come tale (5ª giornata).

o al connettivo suburoteliale, senza invasione dello strato muscolare (carcinoma superficiale). Per l'alta frequenza delle recidive, dopo la resezione endoscopica viene solitamente instaurato il trattamento chemioterapico topico mediante instillazioni endovesicali^{1,2}.

La mC (figura 4) è un agente alchilante in grado di inibire la sintesi di DNA. Il suo peso molecolare è di 334 kDa². Circa il 9% dei pazienti trattati con mC sviluppa reazioni avverse cutanee: necrosi del glande, vasculiti e dermatite da contatto sistemica sono quelle più frequentemente descritte^{3,4}. La dermatite da contatto può manifestarsi anche con prurito genitale e sintomatologia obiettiva minima o assente⁴. Non sempre l'aspetto clinico è quello eczematoso, prevalendo spesso eruzioni eritemato-desquamative che colpiscono in prevalenza il

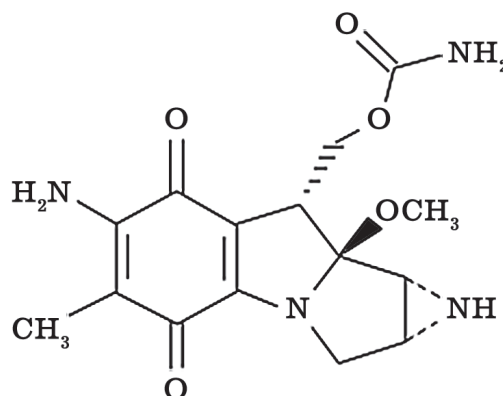


Figura 4 - Formula di struttura di mitomicina C.

tronco, pruriginose.

E' verosimile che nella dermatite da contatto sistemica da mC la sensibilizzazione avvenga a livello della mucosa vescicale, dove sono presenti tutte le componenti biologiche necessarie, tra le quali cellule dendritiche CD1+ contenenti granuli di Birbeck e con attività presentante l'antigene⁵. La successiva dermatite diffusa sarebbe verosimilmente secondaria all'assorbimento del farmaco attraverso la mucosa vescicale⁵. Alcuni Autori^{4,6} hanno riportato la possibilità che, in soggetti sensibilizzati per via vescicale, la dermatite possa comparire in sedi di contaminazione con le urine.

Il patch test con mC non risulta sempre di agevole esecuzione. La sostanza può essere testata in acqua o in vaselina, anche se ambedue le preparazioni risultano piuttosto instabili per la formazione di cristalli. L'utilizzo della vaselina come veicolo sembrerebbe favorire la penetrazione, anche se elevate concentrazioni della soluzione acquosa terapeutica del commercio preparata fresca sono capaci, come nel nostro caso, di elicitare la reazione^{7,8}.

Come per altri medicinali è necessario praticare letture ritardate per la possibilità che reazioni positive insorgano anche dopo 7 giorni dall'applicazione del test⁹. La risposta al patch test non è sempre eczematosa; sono infatti

descritti quadri reattivi di diversa morfologia¹⁰. Nel nostro caso, ad esempio, la positività si è presentata con papule eritematose follicolari, per una verosimile maggiore penetrazione di mC attraverso tale via. Particolarmente utile, infine, si è dimostrato il ROAT nel confermare la diagnosi.

Bibliografia

1. Gallagher DJ, Milowsky MI. Bladder cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10: 205.
2. Malmström PU. Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 109.
3. Vidal C, de la Fuente R, González Quintela A. Three cases of allergic dermatitis due to intravesical mitomycin C. *Dermatology*. 1992; 184: 208.
4. Fidalgo A, Lobo L. Allergic contact sensitization from intravesical mitomycin C, without dermatitis. *Dermatitis* 2004; 15: 161.
5. Colver GB, Inglis JA, McVittie E, et al. Dermatitis due to intravesical mitomycin C: a delayed-type hypersensitivity reaction? *Br J Dermatol* 1990; 122: 217.
6. Fisher AA. Allergic contact dermatitis to mitomycin C. *Cutis* 1991; 47: 225.
7. de Groot AC, Conemans JM. Systemic allergic contact dermatitis from intravesical instillation of the antitumor antibiotic mitomycin C. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 201.
8. Kunkeler L, Nieboer C, Bruynzeel DP. Type III and type IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 74.
9. Steven A, Devos Pieter G.M, et al. Epicutaneous patch testing. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 506.
10. Okumura A, Oishi N, Kaji K, et al. Drug eruption due to intravesical instillation of both epirubicin and mitomycin C. *J Dermatol* 2009; 36: 419.

Sindrome di Rowell: descrizione di un caso indotto da etanercept

Francesca Raponi, Vanessa Scatteia, Marco Andrea Tomassini e Luca Stingeni

Riassunto. La sindrome di Rowell è entità clinica caratterizzata da un'eruzione polimorfosimile associata a lupus eritematoso nelle sue varietà sistemica, subacuta cutanea o discoide e positività per anticorpi anti-nucleo. Per la diagnosi deve pure coesistere almeno uno dei seguenti criteri "minori": pernioni, positività per fattore reumatoide e per anticorpi diretti verso antigeni nucleari estraibili (e in particolare Ab anti-SSA/Ro e Ab anti-SSB/La). La diagnosi della sindrome non è agevole in quanto l'eruzione polimorfosimile che la caratterizza è difficilmente differenziabile, clinicamente e strutturalmente, dalla varietà anulata del lupus eritematoso subacuto cutaneo. L'eziologia è per lo più sconosciuta, ma sono stati segnalati casi farmaco-indotti. A tal proposito, descriviamo il caso di una donna di 64 anni in trattamento con etanercept per poliartrite che ha sviluppato un'eruzione eritemato-papulosa anulata al tronco e polimorfosimile al dorso e allo scollo. I dati anamnestici e clinici, i reperti istologici ed ematochimici, il follow-up hanno consentito di porre diagnosi di sindrome di Rowell indotta da etanercept.

Parole chiave: sindrome di Rowell, etanercept, farmaci anti-TNF, reazioni avverse a farmaco.

Summary. *Rowell's syndrome: report of a case induced by etanercept.* Rowell's syndrome is a rare condition characterized by erythema multiforme-like eruption associated with one of the lupus erythematosus types (systemic, subacute cutaneous or discoid) and positive antinuclear antibodies. These 3 major criteria and at least 1 minor criteria (chilblains, positivity for rheumatoid factor and antibodies directed towards extractable nuclear antigen, in particular anti-SSA/Ro Ab and anti-SSB/La Ab) must be met to diagnose Rowell's syndrome. The diagnosis is not easy because erythema multiforme-like eruption is clinically and structurally similar to that of annulate type of subacute cutaneous lupus. The aetiology is generally unknown, even if drug induced cases have been reported in literature. We describe the case of a 64-year-old woman treated with etanercept for polyarthritis; she developed erythema multiforme-like eruption and erythema multiforme-like lesions on the trunk. Anamnestic and clinical data, histologic and hematochemical findings and follow-up have concurred to diagnose Rowell's syndrome induced by etanercept. To our knowledge, this is the first case of Rowell's syndrome caused by etanercept.

Key words: Rowell's syndrome, etanercept, anti-TNF drugs, adverse drug reactions.

Introduzione

La sindrome di Rowell è un'entità clinica caratterizzata da un'eruzione eritematosa polimorfosimile associata a lupus eritematoso nelle sue varietà sistemica (LES), subacuta cutanea (LESC) o discoide (LED) e a presenza di anticorpi antinucleo (ANA). Tali aspetti clinici e laboratoristici costituiscono i criteri diagnostici "maggiori" della sindrome, che devono essere soddisfatti e accompagnati da almeno uno dei criteri "minori" (positività per anticorpi

anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, fattore reumatoide e presenza di pernioni)¹.

I casi di sindrome di Rowell descritti in letteratura sono per lo più idiopatici^{2,3}; recentemente, tuttavia, sono stati segnalati casi a verosimile eziologia medicamentosa^{4,5}. La diagnosi differenziale di questa sindrome, la cui autonomia è da alcuni messa in discussione^{6,7}, non è sempre agevole; gli aspetti clinici e quelli strutturali, infatti, non consentono una sua facile differenziazione dalla varietà anulata del LES, specie se indotto da farmaci anti-TNF^{8,10}.

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

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

Il lavoro è stato presentato alle XIV Giornate di Terapia in Dermovenereologia (Catania, 30-31 gennaio 2010).

Accettato per la pubblicazione il 9 marzo 2010.

Caso clinico

Una donna di 64 anni è giunta alla nostra osservazione per la comparsa, da circa 20 giorni, di chiazze eritemato-papulose anulate, da nummulari a medaglione, frammiste a chiazze polimorfosimili di tonalità rosso-viva in periferia e rosso-brunastra al centro, asintomatiche, localizzate al dorso e allo scollo. Successivamente, le lesioni erano in parte confluite al terzo superiore del dorso (figura 1).



Figura 1 - Lesioni eritemato-papulose anulate e polimorfosimili, confluenti al terzo superiore del dorso.

La paziente era pure affetta da gozzo multinodulare cistico, broncopneumopatia cronica ostruttiva, esofagite da reflusso e gastrite moderata *Helicobacter pylori*-positiva. Due anni e mezzo prima, inoltre, era stata posta diagnosi di connettivite mista per la presenza di poliartrite sieronegativa, Ab anti-fosfolipidi, Ab anti-SSb/La e positività del test di Schirmer. Per questa ultima, la paziente era in terapia, da circa 2 anni, con etanercept (50 mg sc ogni 7 giorni) e prednisone (5 mg *per os* al dì), con buon controllo della sintomatologia.

Gli esami ematochimici hanno evidenziato aumento del fattore reumatoide (17,5 UI/mL), positività per ANA (1:640, pattern omogeneo) ed ENA (Ab anti-SSB/La: 61,05%), mentre è risul-

tata negativa la ricerca di Ab anti-SSA/Ro e Ab anti-DNA a doppia elica (Ab anti-dsDNA).

Lesame istologico di un frammento biopsico da lesione polimorfosimile del dorso ha mostrato ipercheratosi a "rete da pallacanestro", atrofia dell'epidermide, degenerazione vacuolare dello strato basale ed epidermotropismo linfocitario; nel derma superficiale era presente infiltrato linfocitario perivasale e periannessiale, mentre la giunzione dermo-epidermica non mostrava alterazioni degne di nota. La ricerca della mucina nel derma e l'immunofluorescenza diretta sono risultate negative.

Una successiva rivalutazione reumatologica ha evidenziato ipertensione polmonare, sierosite e presenza di ANA, consentendo di porre diagnosi di LES. Risultavano infatti soddisfatti 4 dei criteri ARA, ovvero poliartrite, sierosite, positività per ANA e Ab anti-fosfolipidi⁸. La terapia con etanercept è stata sospesa, con remissione spontanea della sintomatologia cutanea in 3 settimane.

Dopo 4 mesi, per il netto peggioramento della poliartrite, è stata introdotta terapia con rituximab (375 mg/m² ev al tempo 0, dopo 15 giorni e successivamente ogni 4-6 mesi) e metotressato (15 mg im ogni settimana), con rapido controllo della sintomatologia articolare. La paziente, giunta al 2° anno di follow-up e ancora in terapia con rituximab e metotressato, non ha presentato recidive del quadro cutaneo.

Sulla base dei dati anamnestici, clinici ed istologici è stata posta diagnosi di sindrome di Rowell indotta da etanercept.

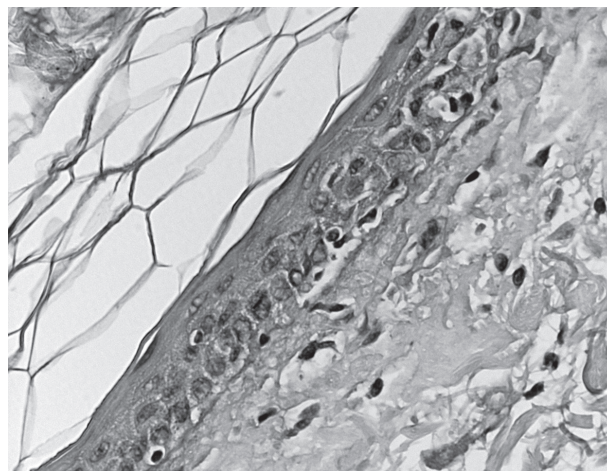


Figura 2 - Ipercheratosi "a rete da pallacanestro", atrofia dell'epidermide, degenerazione vacuolare dello strato basale ed epidermotropismo linfocitario (ematossilina-eosina, 40x).

Discussione

La sindrome di Rowell è stata descritta per la prima volta nel 1963 in 4 pazienti che erano affetti da LED e presentavano lesioni a tipo eritema polimorfo e pattern immunitario caratterizzato da positività per ANA, fattore reumatoide e estratto salino di tessuti umani (anti-SjT)². Successivamente, Lee *et al*⁹ hanno incluso i pernioni tra i criteri diagnostici sopracitati, ma solo nel 2001 Zeitouni *et al*¹ hanno distinto i criteri diagnostici in maggiori e minori. Nella nostra paziente la diagnosi di sindrome di Rowell è stata posta per il riscontro dei 3 criteri diagnostici maggiori (eruzione a tipo eritema polimorfo, LES e titolo elevato di ANA) e di 2 dei 4 criteri diagnostici minori (presenza di Ab anti-SSB/La e fattore reumatoide).

Il caso da noi descritto offre spunti di riflessione sull'interpretazione eziopatogenetica e sull'inquadramento clinico della sindrome di Rowell. Relativamente al primo punto, tale rara entità è per lo più idiopatica, anche se in alcuni casi è stata prospettata l'eziologia medicamentosa. Tra i farmaci segnalati figurano aciclovir, acido valproico, captopril, doxiciclina, enalapril, furosemide, glibenclamide, idrossiclorochina, naprossene, nitrofurantoina e ranitidina⁴. L'eziologia medicamentosa, tuttavia, è stata documentata mediante test di arresto/ripresa solo nel caso osservato da Kacalak-Rzepka *et al*⁵ e relativo a un soggetto in trattamento con acido valproico. Nella nostra paziente non abbiamo ritenuto deontologica la reintroduzione di etanercept, anche perchè la coesistenza di LES rappresenta una controindicazione assoluta all'impiego del farmaco.

Il lungo periodo di latenza (2 anni) delle

manifestazioni cliniche nella nostra paziente contrasta con quanto è stato segnalato nei casi di sindrome di Rowell farmaco-indotta (2 e 5 mesi)^{4,5} e in quelli di lupus eritematoso da anti-TNF (4 mesi)¹⁰, ma la remissione spontanea della sintomatologia dopo la sospensione del farmaco sembrerebbe avvalorarne il ruolo eziologico. La sindrome di Rowell quando idiopatica, infatti, non è in genere autorisolutiva.

Per quanto concerne l'inquadramento clinico dell'eruzione polimorfosimile da noi osservata, riteniamo che l'età avanzata della paziente, il coinvolgimento esclusivo del tronco, il risparmio delle fotosedi e la negatività degli Ab anti-SSA/Ro depongano per la sindrome di Rowell piuttosto che per la varietà anulata di LESC. In tal senso orientano anche i reperti strutturali che non hanno documentato ispessimento della membrana basale né la presenza di mucina nel derma e di depositi granulari di IgG e complemento alla giunzione dermoepidermica.

Un cenno, inoltre, al fatto che recentemente sono stati descritti alcuni casi di LES, LESC e LED indotti da anticorpi monoclonali anti-TNF¹⁰: quelli da etanercept si estrinsecherebbero più frequentemente come LED e LESC, mentre quelli da infliximab come LES. Nella nostra paziente, tuttavia, i criteri clinico-laboratoristici proposti da Costa *et al*¹⁰ per la diagnosi di lupus indotto da anti-TNF (tabella I) non risultano soddisfatti. L'assenza di coinvolgimento viscerale, e di quello renale in particolare, la normocomplementemia, la negatività degli Ab anti-dsDNA e la positività per ENA, infatti, non depongono per un LES da etanercept e la positività di ANA e Ab antifosfolipidi era già stata documentata prima

Tabella I – Criteri clinico-laboratoristici per la diagnosi di lupus eritematoso farmaco-indotto¹⁰.

	Lupus eritematoso indotto da farmaci anti-TNF (%)	Lupus eritematoso indotto da farmaci non anti-TNF (%)
Coinvolgimento cutaneo	72	9-27
Coinvolgimento renale	9	1-13
Febbre	50	40
Mialgie	29	44-57
Artrite	51	18-63
ANA	100	>99
Ab anti-dsDNA	90	<1
Ab anti-istone	57	<95
Ipocomplementemia	59	<1
Leucopenia	50	16-26
Trombocitopenia	27	5-10

dell'inizio della terapia con etanercept.

Vogliamo sottolineare, infine, che la sindrome di Rowell indotta da etanercept non sembrerebbe essere segnalata in letteratura.

Bibliografia

1. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, et al. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol* 2001; 142: 343.
2. Rowell NR, Swanson-Beck J, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. *Arch Dermatol* 1963; 88: 176.
3. Khandpur S, Das S, Singh MK. Rowell's syndrome revisited: report of two cases from India. *Int J Dermatol* 2003; 44: 545.
4. Aydogan K, Karadogan SK, Balaban S, et al. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: report of two cases and review of the literature. *JEADV* 2005; 19: 621.
5. Kacalak-Rzepka A, Kiedrowicz M, Bielecka-Grzela S, et al. Rowell's syndrome in the course of treatment with sodium valproate: a case report and review of the literature data. *Clin Exp Dermatol* 2008; 34: 702.
6. Shteyngarts AR, Warner MR, Camisa C. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: does Rowell's syndrome exist? *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 773.
7. Modi GM, Shen A, Mazloom A, et al. Lupus erythematosus masquerading as erythema multiforme: does Rowell's syndrome really exist? *Dermatol Online J* 2009; 15: 5.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271.
9. Lee S, Schloss E, Kowichi J. Rowell's syndrome: a case report of subacute cutaneous lupus erythematosus and erythema multiforme. *Can J Dermatol* 1995; 7: 807.
10. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor α agents. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 381.

Orticaria da calore localizzato: descrizione di due casi

Cataldo Patruno, Lucia Gallo, Luigi Scarpato, Claudio Lembo e Nicola Balato

Riassunto. L'orticaria da calore localizzato (OCL) è una forma rara di orticaria fisica clinicamente caratterizzata da pomfi che compaiono nelle aree di contatto con fonti di calore. Sono riportati due casi di OCL. In uno dei due pazienti si associavano orticaria dermografica e solare. La diagnosi in entrambi i casi è stata confermata dall'induzione di un pomfo sulla superficie volare dell'avambraccio in sede di contatto con una provetta contenente acqua a 40°C. In ambedue i pazienti il trattamento con ciclosporina A e non quello con antistaminici era in grado di controllare la malattia.

Parole chiave: orticaria da calore localizzato, orticaria fisica, test per orticaria fisica, antistaminici, ciclosporina A.

Summary. *Localized heat urticaria: report of two cases.* Localized heat urticaria (LHU) is a rare form of physical urticaria which was first reported in 1924. It is characterized by itchy wheals provoked by heat in direct contact with the skin. Urticaria typically develops after 2 to 15 minutes of heat exposure and resolves within minutes to hours. Two cases of LHU are herein reported. In one patient dermographyc and solar urticaria were also diagnosed. The clinical diagnosis in both the patients was confirmed by induction of localized wheals. A container filled with warm water (40°C) was placed for 5 minutes on the volar aspect of their forearm and well defined plaques of urticaria developed. Antihistamines were inefficacious. Cyclosporine A (3 mg/kg/day) was able to control the disease.

Key words: localized heat urticaria, physical urticaria, tests for physical urticaria, antihistamines, cyclosporine A.

Introduzione

L'orticaria da calore localizzato (OCL) è una forma di orticaria fisica descritta per la prima volta da Duke nel 1924¹. L'OCL è clinicamente caratterizzata da pomfi che compaiono esclusivamente nelle aree di contatto con oggetti od altre fonti di calore, la cui temperatura sia superiore a quella cutanea. Trattasi di una condizione rara essendo stati descritti, fino ad oggi, meno di 60 casi.

Caso 1

Donna di 56 anni che da circa 10 anni presentava pomfi pruriginosi, localizzati nei punti di contatto con diverse fonti di calore. Anche il semplice riscaldamento degli indumenti, in

caso di permanenza all'aperto nella stagione estiva, era causa dell'eruzione orticariosa. Questa, inoltre, era più volte comparsa nelle aree scoperte pochi minuti dopo la fotoesposizione. La paziente riferiva anche l'insorgenza di pomfi lineari su cute sana dopo il grattamento.

Gli esami ematochimici di routine erano nella norma. I test per l'orticaria da freddo, da pressione e colinergica davano esito negativo. Il test per il dermografismo, praticato con il "dermographyc tester" (Hook and Tucker Instruments, Croydon, England), risultava positivo (6 unità arbitrarie). Il test del contatto con il caldo, eseguito applicando sulla superficie volare dell'avambraccio una provetta contenente acqua a 40°C, dava luogo ad un pomfo intensamente pruriginoso che persisteva per circa 1 ora. La paziente veniva inoltre invitata ad esporre parzialmente al sole il dorso

ricoperto dagli indumenti: nel giro di circa 10 minuti compariva un vasto pomfo che interessava esclusivamente l'area esposta al sole, mentre quella in ombra rimaneva indenne. Il fototest mediante lampada metallo-alogena filtrata determinava la comparsa di pomfi dopo irradiazione con UVA (15 J/cm²).

Si poneva, pertanto, diagnosi di orticaria fisica mista: dermatografica, solare e da calore localizzato.

Caso 2

Uomo di 54 anni, già affetto da micosi fungoide e in remissione clinica da circa 3 anni dopo fototerapia con UVB a banda stretta, da circa un mese presentava un'eruzione pomfoide pruriginosa, localizzata nei punti di contatto con fonti di calore di diversa natura. La patologia era particolarmente invalidante in quanto anche solo un lieve incremento della temperatura del vestiario, ad esempio in seguito ad una breve esposizione solare, induceva la comparsa di intensa sintomatologia orticariosa.

Gli esami ematochimici di routine risultavano nella norma. I test per orticaria fisica, compresi quelli per orticaria solare, erano positivi per il solo contatto con il caldo. Infatti, già dopo pochi secondi dall'applicazione sulla regione volare dell'avambraccio di una provetta contenente acqua a 40°C compariva intenso prurito e, successivamente, un pomfo della durata di circa 30 minuti.

In ambedue i casi descritti il trattamento con diversi antistaminici sistemici determinava solo lieve e transitorio miglioramento. La terapia con ciclosporina A al dosaggio di 3 mg/kg/die riusciva invece ad indurre, dopo circa un mese, la remissione clinica della sintomatologia che, comunque, riprendeva dopo la riduzione del dosaggio.

Discussione

Le orticarie fisiche rappresentano il 20-30% di tutte le forme di orticaria². Sono caratterizzate dalla comparsa di manifestazioni orticariose in seguito a diverse stimolazioni fisiche (caldo, freddo, confricazione, pressio-

ne, vibrazione, radiazioni elettromagnetiche). Nella eziopatogenesi, oltre all'istamina, rivestono un ruolo importante anche i mediatori della fase ritardata dell'infiammazione, come prostaglandine, leucotrieni e PAF; pertanto, in alcuni casi, può non essere sufficiente la sola azione antistaminica dei farmaci per controllare le manifestazioni cliniche.

L'OCL è una rara forma di orticaria fisica³⁻⁶. Ogni stimolo caldo (acqua, aria, oggetti) può scatenare in pochi minuti la comparsa di pomfi molto pruriginosi. Talvolta coesistono sintomi sistemici quali asma, flushing, nausea, vomito, diarrea, fino allo shock. L'OCL può associarsi ad altre forme di orticaria fisica, in particolare l'orticaria dermatografica e l'orticaria solare⁷.

L'OCL può essere riprodotta mediante l'applicazione, sulla superficie volare dell'avambraccio, di una provetta contenente acqua a 40°C per circa 5-10 minuti. In realtà, la soglia minima individuale di temperatura capace di indurre la risposta orticariosa varia da 39 a 56°C, anche se la maggior parte dei pazienti reagisce alla temperatura di 40°C². In caso di negatività del test, quando l'anamnesi è indicativa, è pertanto necessario ripeterlo utilizzando temperature più elevate.

La patogenesi è tuttora sconosciuta. La possibilità di indurre un pomfo nel paziente dopo autoinoculazione intradermica di siero riscaldato a 40°C fino a 6 ore dopo il riscaldamento suggerirebbe che l'incremento della temperatura sia in grado di attivare alcuni mediatori tissutali⁸.

Bibliografia

1. Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. *JAMA* 1924; 83: 3.
2. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 225.
3. Chung HS, Lee KH, Ro JY. Heat contact urticaria: a case report. *Yonsei Med J* 1996; 37: 230.
4. Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 354.
5. Darlin M, Lambiase MC, Hodson DS. Localized heat induced urticaria: report of a case. *J Drug Dermatol* 2004; 3: 75.
6. Tomi NS, Schuster C, Bechrara F, et al. Localized heat urticaria in a child. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 384.
7. Tennenbaum JI, Lowney E. Localized heat and cold urticaria: rare phenomena occurring in the same individual. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 51: 57.
8. Koh YI, Choi IS, Lee SH, et al. Localized heat urticaria associated with mast cell and eosinophil degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 714.

Patologia cutanea ambientale (a cura di Domenico Bonamonte)

I cosmetici aiutano a conciliare cute e sole

Domenico Bonamonte, Caterina Foti e Gianni Angelini

In tutto il mondo, 8 persone muoiono ogni ora per cancro cutaneo¹. La dimensione di questo problema di salute sociale è di tale importanza da giustificare uno stato continuo di allerta scientifica ed educativa. Ed è con questo spirito, come del resto vuole la letteratura specialistica al riguardo, che riprendiamo il tema della fotoprotezione²: l'argomento infatti merita un aggiornamento continuo.

Circa la fotoprotezione, sia in campo scientifico medico che cosmetologico, sono stati fatti enormi progressi, ma molto c'è ancora da fare. La ricerca cosmetologica al riguardo gioca un ruolo cruciale; tuttavia, mentre l'offerta del mercato di validi prodotti fotoprotettivi è alta, il problema rilevante è che la gente non usa o impiega in modo scorretto gli stessi prodotti. Ciò potrebbe essere legato in parte ad una non idonea informazione; la "etichettatura" semplice e chiara dei prodotti solari può tuttavia contribuire a invogliare ad un intelligente impiego degli stessi.

Alcuni dati di biofisica

L'energia solare che arriva sulla Terra comprende il 50% di raggi infrarossi (800-2500 nm), il 40% di luce visibile (400-800 nm) e il 10% di raggi ultravioletti (UV) (280-400 nm). Di questi ultimi, gli UVA sono usualmente presenti dall'alba al tramonto, mentre lo spettro degli UVB è particolarmente ricco quando il sole è al suo zenit (fra le 11,00 e le 14,00 nelle zone temperate o per una maggiore durata ai tropici). Ne deriva che la quantità di UVA che raggiunge la Terra è

maggiore di quella degli UVB di almeno 20 volte, sebbene gli UVB abbiano maggiore energia³. L'intensità degli UVB, inoltre, cresce del 4% per ogni 300 m di aumento di altitudine.

In realtà, il calcolo dell'entità di esposizione dell'uomo alla luce solare è piuttosto complesso, a causa delle diverse varianti: latitudine, altitudine, ora del giorno, stagione, umidità ambientale, inquinamento atmosferico, deplezione dello strato di ozono (che influenza qualità e quantità di radiazione solare), durata di esposizione "outdoor" dell'uomo, quantità di cute esposta. Alla radiazione solare diretta bisogna aggiungere ovviamente anche quella riflessa diffusa e quella speculare (effetto "specchio"): si stima che la neve riflette l'82% della radiazione solare, la sabbia il 17%, l'acqua il 5% e l'erba il 3%¹. Da questi dati emerge chiaramente l'importanza di una oculata fotosposizione, come si è detto in precedenza².

Fotoprotezione naturale umana

Il pelo rappresenta la prima barriera a stimoli fisici, chimici e biotici. Nell'uomo, tuttavia, la drastica riduzione di peli legata all'evoluzione ha reso praticamente insignificante questa specifica fotoprotezione. Da studi al riguardo condotti sul melanoma del capo e del collo, risulta che i capelli riducono l'esposizione agli UV dei padiglioni auricolari dell'81%⁴. Un altro studio, condotto su 534 pazienti con melanoma, ha evidenziato un'incidenza significativa del tumore nella parte alta del capo o

dello scalpo (13%)⁵. Di recente, si è cercato di quantificare la protezione dagli UV del cuoio capelluto da parte dei capelli: i capelli corti proteggono da 2 a 5 volte di più di quelli lunghi. Questi ultimi, infatti, tendono facilmente a separarsi fra loro (scriminatura), esponendo così una più ampia area ai raggi solari; i capelli corti invece tendono a rimanere più dritti con conseguente maggiore protezione⁶.

Effetti benefici dell'esposizione solare

La mancata esposizione al sole può essere causa di deficienza di vitamina D. Gli UVB convertono il 7-deidrocolesterolo naturalmente presente nella cute in provitamina D₂, la quale viene poi rapidamente convertita in vitamina D₃ per azione del calore.

Tale eventuale deficienza potrebbe essere compensata con alimenti che contengono naturalmente vitamina D (salmone, sarde, olio di fegato di merluzzo, funghi) o che sono arricchiti con vitamina D (margarina, latte, yogurt, cereali). Le vitamine D₂ e D₃ sono presenti anche in prodotti vitaminici "over-the-counter". Indipendentemente da queste possibilità, si è visto tuttavia che l'esposizione del 5% della superficie corporea di soggetti con fototipo chiaro per 5 minuti al sole estivo di mezzogiorno 2-3 volte a settimana equivale all'assunzione di 430 IU/d di vitamina D, quantità che soddisfa le normali esigenze dell'organismo. Poiché la sintesi di vitamina D è peraltro autolimitante (raggiunge il massimo dopo 20 minuti di esposizione agli UVB),

ne consegue che il prolungamento dell'esposizione al sole non solo non apporta ulteriori benefici, ma aumenta anzi la possibilità di effetti nocivi⁷. In conclusione, allo scopo di minimizzare il rischio di cancro cutaneo e massimizzare gli effetti benefici della vitamina D, è necessario bilanciare dieta ed esposizione al sole.

Ci sarebbe un altro effetto benefico da considerare: è opinione comune che la luce solare abbia un effetto psicologico positivo. I ritmi circadiani, infatti, dipendono da stimoli endogeni ed esogeni, fra cui uno dei più importanti è la luce diurna. In Scandinavia la luce è usata nel trattamento della depressione stagionale invernale e uno studio Svedese ha mostrato l'impatto positivo della luce "indoor" sull'umore⁸. Mancano tuttavia a tutt'oggi studi sui meccanismi che regolano l'effetto della luce solare sull'umore.

Cosmetici fotoprotettivi

Gli effetti nocivi immediati e ritardati dell'esposizione non controllata al sole sono abbastanza noti². Tali effetti sono legati ai raggi UV: non ci sono lunghezze d'onda UV innocue. Il ruolo della luce visibile è probabilmente meno importante rispetto alla radiazione UV. L'intolleranza alla luce visibile, tuttavia, ha un ruolo rilevante in malattie quali porfiria, orticaria solare e fotodermatiti idiopatiche (eruzione polimorfa da luce): sono pertanto necessarie ricerche ulteriori anche a questo riguardo⁹.

I cosmetici a base di filtri solari possono rendere compatibili sole e cute. I filtri in pratica agiscono riducendo la "dose" di energia solare cui la pelle è esposta. Oltre agli ingredienti specifici assorbenti gli UV, un buon filtro solare deve contenere veicoli in grado di poten-

ziare l'effetto e lo spettro d'azione della protezione. Un veicolo idoneo ottimizza significativamente l'efficacia farmacologica del prodotto solare e ne riduce i potenziali rischi tossicologici legati alla penetrazione cutanea dei filtri UV¹⁰. Le microemulsioni rappresentano al riguardo un sistema carrier molto promettente per i loro numerosi vantaggi rispetto alle formulazioni convenzionali.

Poiché i filtri UV non provvedono ad una protezione del 100%, si tende oggi ad associarli ad altri ingredienti attivi che a loro volta riducono i danni UV-indotti. Gli antiossidanti svolgono azione fotoprotettiva mediante aumento dell'assorbimento dei raggi UV da parte della preparazione topica o come risultato della loro intrinseca attività. Oggi si dispone di molti estratti di piante, derivati da alberi, frutti ed erbe, ricchi in antiossidanti, come polifenoli del tè, curcuma, silimarina, apigenina e resveratrolo. Svolgono azione fotoprotettiva anche flavonoidi e isoflavoni. Molti estratti polifenolici hanno dimostrato effetti protettivi contro il danno cellulare UV-indotto, mentre in varie piante (mela, semi d'uva, vino rosso, tè nero e verde, mora, ciliegia, fragola, cavolo nero) sono contenute le procianidine (dette anche proantocianidine) che riducono la reazione edematosa infiammatoria da "ustione solare"^{11,12}. Gli antiossidanti possono essere combinati ai filtri solari, scegliendo quelli più efficaci e con minori effetti collaterali (fotoallergia e fototosicità).

In caso di insufficienti precauzioni protettive e di insorgenza dell'ustione solare sono stati formulati validi e specifici cosmetici che calmano rapidamente l'infiammazione: gel a base di Aloe vera (97,5%)¹³ e lozioni contenenti distillato di *Hamamelis* (10%)¹⁴.

Conclusioni

Dal Convegno "La protezione solare oggi...2009" tenutosi a Milano l'8 ottobre 2009¹⁵, è emerso che oggi solo 1 italiano su 2 usa prodotti fotoprotettivi, con un consumo medio procapite degli stessi inferiore a 2 pezzi/anno. Questo significa che molto è stato fatto nel campo, ma molto c'è ancora da fare. Nel 2009 peraltro è scaduto il processo di adeguamento alle Raccomandazioni UE (pubblicate nel luglio 2007 come linee-guida), e pertanto la quasi totalità dei solari in commercio in Italia dovrebbe armonizzarsi con tali linee per quanto concerne classi di fotoprotezione e indici numerici del valore SPF². Sul mercato cresce la presenza e l'interesse per antisolari in spray, che consentono erogazione facile ed ergonomica, leggerezza sensoriale e deposizione sulla cute di un film di prodotto abbastanza vicino a quello utilizzato nei test di calcolo del SPF (2 mg/cm²).

Gli sforzi della ricerca cosmetologica nel campo dei solari sono oggi notevoli. Si tenga conto che i solari sono gli unici cosmetici che informano circa il modo d'uso corretto e che riportano in etichetta l'efficacia quantitativa, anche se gli ingredienti attivi non coprono ancora i vari livelli di protezione attesi: i filtri devono agire in tempo reale e proteggere a breve e lungo termine dagli effetti nocivi degli UVA e UVB; essi devono inoltre proteggere anche dalle radiazioni visibili e infrarosse, in grado di aggravare i danni da UV.

In conclusione, la cute richiede un'appropriata protezione solare ed è pertanto mandatorio per la popolazione l'uso di antisolari, se si vuole annullare il trend dell'incremento dell'incidenza di cancro cutaneo del 2% per anno¹.

Summary. *Cosmetics can make skin and sun compatible.* Risks related to sun exposure need constant updating and clear dermatological recommendations. Cosmetics research must play a crucial role in efforts to set up products active towards ultraviolet (UV), visible spectrum and infrared. In order to improve sunscreens, there are several innovative ingredients that enhance the effect and broaden the range of protection. Many plant extracts, derived from fruits, trees, vegetables or herbs, are rich in antioxidants and can be used for topical treatments. Photoprotection by antioxidants is due to the increased UV absorption by the topical product or to a result of the antioxidative activity. On the other hand, it is mandatory to constantly inform individuals so that they correctly use the sunscreens.

Key words: antioxidants, photoprotection, skin cancer, sunscreens.

Bibliografia

1. Cousy A. Sun and skin, not always good friends: how cosmetics improve their relationship. *IFSCC Magazine* 2009; 12: 387.
2. Bonamonte D, Foti C, Lionetti N, et al. Fotoprotezione: nuovi confini. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 10.
3. Huang XX, Bernerd F, Halliday GM. Ultraviolet A within sunlight induces mutations in the epidermal basal layer of engineered human skin. *Am J Pathol* 2009; 174: 1534.
4. Green AC, Kimlin M, Siskind V, et al. Hypothesis: hair cover can protect against invasive melanoma on the head and neck. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 1263.
5. Urist MM, Balch CM, Soong S, et al. Head and neck melanomas in 534 clinical stage 1 patients. *Ann Surg* 1984; 200: 769.
6. Parisi AV, Smith D, Schouten P, et al. Solar ultraviolet protection provided by human head hair. *Photochem Photobiol* 2009; 85: 250.
7. Robinson JK. Sun exposure, sun protection, and vitamin D. *JAMA* 2005; 294: 1541.
8. Küller R, Ballal S, Laike T, et al. The impact of light and colour on psychological mood: a cross-cultural study of indoor work environments. *Ergonomics* 2006; 15: 1496.
9. Bissonnette R. Update on sunscreens. *Skin Therapy Letter* 2008; 13: 5.
10. Chatelain E, Gabard B, Surber C. Skin penetration and sun protection factor of five UV filters: effect of the vehicle. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16: 28.
11. Sime S, Reeve VE. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical pycnogenol. *Photochem Photobiol* 2004; 79: 193.
12. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol* 2007; 211: 241.
13. Reuter J, Jocher A, Stump J, et al. Investigation of the anti-inflammatory potential of Aloe vera gel (97.5%) in the ultraviolet erythema test. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 106.
14. Hughes-Formella BJ, Filbry A, Gasmueller J, et al. Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 125.
15. La protezione solare oggi...2009. 8 ottobre 2009, Milano. *Cosmetic Technology* 2009; 12: 88.

Dermatite atopica (a cura di Monica Corazza)

Proactive versus reactive therapy: due approcci terapeutici a confronto

Alessandro Borghi e Monica Corazza

Introduzione

L'acquisizione di nuove conoscenze relative alla fisiopatologia della dermatite atopica (DA) e la definizione sempre più dettagliata delle sue caratteristiche patogenetiche rendono ragione degli sforzi rivolti ad un continuo aggiornamento dell'approccio terapeutico alla malattia. L'analisi della letteratura più recente evidenzia il tentativo di coniugare l'impiego dei farmaci attualmente disponibili con il ricorso a presidi terapeutici non farmacologici e a misure di prevenzione finalizzate a intervenire su diversi fronti: ripristino dell'integrità dell'architettura cutanea, eliminazione delle sovrainfezioni microbiche, allontanamento di potenziali fattori scatenanti o aggravanti¹⁻³. L'educazione dei pazienti e dei loro familiari alla messa in atto di strategie terapeutiche ad ampio respiro sembra rappresentare la modalità di gestione più razionale ed efficace per il miglioramento sia del quadro cutaneo sia della qualità di vita.

Il trattamento farmacologico delle riacutizzazioni della DA è tuttora basato sull'applicazione dei corticosteroidi topici (1^a scelta) e degli inibitori topici della calcineurina (2^a scelta), come evidenziato dalle vigenti linee guida³. Di questi farmaci sono noti l'azione terapeutica, l'efficacia, gli effetti collaterali e le controindicazioni. Si intende focalizzare l'attenzione su schemi posologici innovativi, che prevedono l'utilizzo dei farmaci topici non solo nelle fasi di acuzie dell'eczema ma anche nei periodi di remissione clinica.

Reactive therapy: l'approccio terapeutico tradizionale

Nella DA, un aspetto particolarmente rilevante per l'impostazione di un programma terapeutico appropriato è rappresentato dal decorso cronico della patologia, costellato di riacutizzazioni, che impone il ricorso a un trattamento protratto nel tempo. Il regime terapeutico tradizionale si basa sull'utilizzo di farmaci ad azione antinfiammatoria, essenzialmente corticosteroidi topici e inibitori topici della calcineurina, in occasione delle riacutizzazioni della dermatite. Si tratta di un approccio terapeutico che la letteratura definisce *reactive*, o reattivo, che consiste nell'applicazione del topico "al bisogno" sulle superfici cutanee interessate dall'esacerbazione dell'eczema e nella sua sospensione alla remissione clinica della fase acuta.

Corticosteroidi topici

I corticosteroidi esercitano un'azione terapeutica ampiamente dimostrata e riconosciuta⁴⁻⁶. L'efficacia e la rapidità d'azione sono proporzionali alla potenza delle singole molecole corticosteroidi e sovente, nelle prime fasi della terapia d'attacco, risulta necessario ricorrere a quelle a elevata potenza. Successivamente, alla risoluzione dell'eczema acuto e all'attenuazione del prurito, è opportuno ridurre gradualmente il numero delle applicazioni del corticosteroide, fino alla sua sospensione, o passare

all'utilizzo di una molecola meno potente, anch'essa da sospendere con gradualità.

L'impiego dei corticosteroidi topici per tempi il più possibile contratti è finalizzato al contenimento del rischio di effetti collaterali, locali e sistemici, e della tachifilassi. Il decremento graduale della posologia o il passaggio a molecole meno potenti, prima di interrompere il trattamento, sono strategie volte a contrastare l'occorrenza di un rebound della dermatite dopo la sospensione del corticosteroide.

L'approccio terapeutico cosiddetto reattivo prevede inoltre l'utilizzo costante di emollienti utili al mantenimento della remissione clinica e alla riduzione della frequenza delle recidive, e suggerisce di ricorrere a un nuovo ciclo di trattamento cortisonico soltanto alla riesacerbazione delle manifestazioni eczematose.

Inibitori topici della calcineurina

Anche gli inibitori topici della calcineurina (o immunomodulatori topici, *topical immunomodulator*, TIM), quali tacrolimus 0,03% e 0,1% in unguento e pimecrolimus 1% in crema, sono farmaci di comprovata efficacia nella terapia della DA, da utilizzare nei casi non responsivi alle terapie convenzionali con corticosteroidi per uso topico⁷⁻⁹. Nella tradizionale concezione reattiva del trattamento della DA, i TIM sono prescritti in occasione delle fasi acute della DA e sono da sospendere al raggiungimento della remissione clinica.

Proactive therapy: un approccio terapeutico emergente

Recentemente, un approccio terapeutico emergente, definito proactive treatment, è stato saggiato in studi clinici e proposto come alternativa alla gestione farmacologica reattiva, da intraprendere ciclicamente secondo necessità (as needed)¹⁰. La proactive therapy, in linee generali, consiste nella programmazione di un trattamento antinfiammatorio a lungo termine, a basso dosaggio, da applicare a livello delle aree cutanee precedentemente affette da eczema. L'impiego del farmaco topico (corticosteroidi o TIM) a basso dosaggio, generalmente 2 volte alla settimana, per tempi prolungati, fa seguito a una fase terapeutica di attacco a dosaggio pieno, e si propone l'obiettivo di ridurre significativamente l'insorgenza di episodi di recidiva, garantendo nello stesso tempo un accettabile profilo di tollerabilità e sicurezza.

L'utilizzo protratto dei farmaci topici, seppure a dosaggi bassi, trova giustificazione nel riscontro della persistenza delle anomalie, sia immunitarie sia strutturali, proprie della cute affetta da dermatite atopica, anche successivamente al raggiungimento della risoluzione clinica della fase acuta^{11,12}. È pertanto auspicabile poter perpetrare un'azione anti-infiammatoria su una cute costitutivamente incline alla flogosi, riducendo al minimo i potenziali effetti collaterali ascrivibili ai farmaci topici di cui si dispone. Nel paziente affetto da DA, inoltre, i difetti strutturali della barriera epidermica e le alterazioni della reattività dell'immunosorveglianza cutanea, innata come adattativa, riscontrabili nella cute eczematososa sono presenti anche nella cute non lesionale, sebbene quantitativamente meno pronunciati^{2,13}. Per questo motivo, la terapia farmacologica reattiva va sempre associata all'utilizzo di emollienti, da applicare regolarmente anche nelle sedi risparmiate dalla dermatite.

Proactive therapy: gli studi clinici

Corticosteroidi topici

Nel 1999, van der Meer et al¹⁴ hanno pubblicato i risultati di uno studio clinico randomizzato in

doppio cieco, in cui l'applicazione proattiva per 16 settimane di fluticasone propionato allo 0,005% in unguento veniva comparata con il placebo in 112 pazienti affetti da DA moderata-severa.

Tutti i pazienti inclusi nello studio erano trattati, in fase acuta, con applicazioni quotidiane del corticosteroide per le prime 2 settimane e con 4 applicazioni settimanali per le successive 2 settimane. Ottenuta la risoluzione dell'eczema attivo, i pazienti, suddivisi nei 2 regimi terapeutici a confronto, avevano applicato i topici 2 volte alla settimana per 16 settimane. Nel corso del follow-up, il 39% dei pazienti trattati con il corticosteroide faceva registrare una recidiva, rispetto al 68% di recidive riscontrate tra i soggetti trattati con il placebo. Anche l'intervallo di tempo libero da recidiva risultava significativamente più lungo nei soggetti che avevano applicato il farmaco. Nei pazienti che avevano utilizzato il corticosteroide per le 16 settimane della fase di mantenimento non venivano riscontrate atrofia della cute trattata né anomalie nei livelli sierici di cortisolo.

Nel 2002, Hanifin et al¹⁵ hanno pubblicato uno studio randomizzato in doppio cieco, in cui l'impiego per 20 settimane di fluticasone allo 0,05% in crema veniva confrontato con il placebo in 348 pazienti affetti da DA. I topici erano applicati 4 volte alla settimana per le prime 4 settimane e successivamente 2 sole volte alla settimana. Gli Autori hanno rilevato una probabilità di recidiva, nelle 20 settimane dello studio, 7,7 volte inferiore nei pazienti trattati con il corticosteroide rispetto ai pazienti che avevano applicato il solo veicolo. Di non minore importanza risultava, anche in questo studio, l'assenza di atrofia cutanea nei soggetti trattati con fluticasone.

Nel 2003 Berth-Jones et al¹⁶ hanno indagato l'efficacia di fluticasone allo 0,05% in crema e di fluticasone allo 0,005% in unguento rispetto ai corrispondenti veicoli in regime proattivo, consistente in 2 applicazioni settimanali per 16 settimane, in pazienti precedentemente trattati, senza distinzione, con corticosteroide a pieno dosaggio (1-2 applicazioni/die). Lo studio ha dimostrato una significativa dilazione della recidiva nei pazienti trattati con farmaco rispetto a quelli che avevano utilizzato il solo emolliente. Gli Autori, peraltro, hanno ipotizzato un possibile e,

solo apparentemente, paradossale risparmio di corticosteroide nei pazienti trattati in regime farmacologico proattivo, in grado di ridurre nel tempo il numero di episodi di riacutizzazione dell'eczema.

Nel 2008, uno studio con impostazione analoga al precedente registrava l'assenza di recidiva nell'87,1% dei pazienti trattati 2 volte alla settimana per 16 settimane con metilprednisolone aceponato, rispetto al 65,8% dei soggetti che avevano applicato il veicolo¹⁷. Anche la severità delle recidive risultava meno intensa nei pazienti appartenenti al braccio trattato con il corticosteroide topico rispetto al braccio di confronto e, parallelamente, si registrava un significativo incremento della qualità della vita.

Immunomodulatori topici (TIM)

L'efficacia dell'approccio proattivo alla DA è stato valutato anche attraverso l'impiego intermittente a lungo termine dei TIM. Lo studio multicentrico condotto da Wollenberg et al¹⁸ ha saggiato l'impiego di tacrolimus allo 0,1% in unguento rispetto a placebo, in una popolazione di 257 pazienti affetti da DA. Nella prima fase dello studio, i pazienti erano stati trattati indistintamente con tacrolimus 2 applicazioni al dì, fino alla risoluzione delle lesioni attive. Nella fase comparativa dello studio clinico, i pazienti venivano trattati, previa randomizzazione, con 2 applicazioni settimanali di farmaco o di veicolo per 12 mesi. In caso di recidiva, al paziente veniva prescritta l'applicazione a pieno dosaggio del TIM fino alla remissione delle manifestazioni cutanee e successivamente veniva ripreso il trattamento a intermittenza, secondo il proprio braccio di randomizzazione. Al termine dello studio, l'analisi dei risultati mostrava che l'applicazione di tacrolimus allo 0,1% aveva ridotto significativamente sia il numero di riacutizzazioni dell'eczema nei 12 mesi di osservazione sia i giorni di trattamento a pieno dosaggio in occasione delle recidive; inoltre, aveva allungato l'intervallo libero dalla malattia. Al contrario, il profilo di sicurezza non si era rivelato significativamente diverso nelle 2 popolazioni a confronto. Alla maggiore efficacia dell'uso proattivo del farmaco rispetto a placebo nel controllo dell'espressione clinica della malattia si era accompagnato un miglioramento della qualità di

vita dei pazienti.

Nel 2008 è stato pubblicato uno studio comparativo, randomizzato in doppio cieco, strutturato in maniera del tutto sovrapponibile al precedente ma condotto su 267 pazienti di età pediatrica (2-15 anni), in cui venivano confrontate efficacia e sicurezza di tacrolimus allo 0,03% in unguento rispetto al veicolo in regime proattivo per 12 mesi¹⁹. L'utilizzo intermittente (2 applicazioni alla settimana) di tacrolimus aveva determinato una riduzione significativa sia del numero delle esacerbazioni della dermatite nei 12 mesi di follow-up, sia dei giorni di trattamento dei singoli episodi di riacutizzazione. L'impiego del farmaco in regime proattivo aveva allungato il periodo di remissione clinica dell'eczema. Gli Autori non hanno riscontrato differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra i 2 protocolli terapeutici a confronto.

Conclusioni

Il trattamento proattivo rappresenta una nuova modalità terapeutica e preventiva della DA, applicabile sia ai corticosteroidi topici sia agli inibitori topici della calcineurina. Alla luce delle evidenze disponibili, la terapia proattiva sembra offrire vantaggi in termini di efficacia nel controllo delle manifestazioni cliniche della malattia e di miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da DA rispetto alla tradizionale gestione reattiva della malattia. L'utilizzo protratto, ma a dosaggi contenuti, dei farmaci non sembra apportare un incremento dell'incidenza di effetti collaterali. Nei pazienti affetti da forme severe, l'impiego intermittente a lungo termine sia di corticosteroidi sia di TIM sembra determinare complessivamente un risparmio del

consumo di farmaco, in raffronto all'utilizzo "al bisogno" delle stesse molecole¹⁰. È ipotizzabile, inoltre, che il più efficace mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale della barriera cutanea determinato dall'approccio terapeutico proattivo possa ridurre il rischio di sensibilizzazione percutanea e, in generale, proteggere la cute da aggressioni esogene di varia natura.

Anche le linee guida recentemente proposte dal EFTAD/EADV eczema task force³ fanno esplicito riferimento all'opportunità dell'utilizzo intermittente a lungo termine sia dei corticosteroidi topici sia dei TIM.

In conclusione, la proattiva therapy si propone come uno schema terapeutico razionale, efficace e sicuro a disposizione dello specialista nella gestione clinica quotidiana della DA.

Summary. *Proactive versus reactive therapy: comparing two different treatment approaches.* Conventional treatment for atopic dermatitis (AD) consists in daily application of topical corticosteroids or topical calcineurin inhibitors on visible skin lesions on an "as needed" basis. This traditional reactive approach has been challenged by the proactive treatment concept, which approaches AD treatment on a long term basis. This proactive strategy uses intensive topical anti-inflammatory therapy until all lesions have mostly cleared, followed by long-term, low dose intermittent application of anti-inflammatory agents to previously affected skin areas to prevent disease relapse. A proactive approach to treatment is supported by the evidence that even normal-looking, nonlesional skin of AD is characterized by an impaired barrier function and a sub-clinical eczematous skin reaction. Therefore, proactive therapy is an attempt to control residual disease with minimal use of anti-inflammatory agents. Clinical trial data are available for long term, twice-weekly applications of both topical corticosteroids and tacrolimus 0.1% and 0.03% ointment. The available data show that proactive therapy was safe and effective in reducing the number of flares and improving the quality of life of AD patients. In conclusion, proactive use of anti-inflammatory drugs represents an effective novel therapeutic strategy for long term management of AD, which should be considered by dermatologists.

Key words: atopic dermatitis, reactive treatment, proactive treatment, topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors.

Bibliografia

- Boguniewicz M, Nicol N, Kelsay K, et al. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 115.
- Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1074.
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. EFTAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317.
- Przybilla B, Eberlein-König B, Rueff F. Practical management of atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 1342.
- Ring J, Brockow K, Abeck D. The therapeutic concept of "patient management" in atopic eczema. *Allergy* 1996; 51: 206.
- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schoepf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999.
- Kang S, Lucky AW, Pariser D, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S58.
- Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271.
- Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276.
- Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci* 2006; 43: 159.
- Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 150.
- Semper AE, Heron K, Wollard AC, et al. Surface expression of Fc epsilon RI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 411.
- van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PGH, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999; 140: 276.

- 1114.
15. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528.
16. Berth-Jones J, Damastra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly futicasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *Br Med J* 2003; 326: 1367.
17. Peserico A, Städtler G, Sebastian M, et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801.
18. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742.
19. Thaçi D, Reitamo S, Gonzales Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348.

Notiziario

Congressi

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
Presidenti: Jean-Paul Lepoittevin, Annick Barbaud
Segreteria organizzativa: ESCD-GERDA2010 c/o MCI France
24, rue Chauchat, 75009 Paris (France)
tel: +33(0)153858260; fax: +33(0)153858283
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. Quagliarielli, 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: registration@EADVGöteborg2010.org
www.EADVGöteborg2010.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

20-22 gennaio 2011

XIX Giornate di Dermatologia Clinica
Roma, Aurelia Convention Centre
Presidente: Stefano Calvieri
Segreteria organizzativa: XS events S.r.l.
Viale dell'Astronomia 18, 00144 Roma
tel: 0645555591; fax: 0645555156
e-mail: congressi@xsevents.it

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 atterrarsi 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.

Specialità Same in Dermatologia



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

clindamicina same 1% gel

ATC D10AF01
clindamicina
tubo 30 g

metronidazolo same 1% gel

ATC D06BX01
metronidazolo
tubo 30 g

tretinoina same 0,05% crema

ATC D10AD01
tretinoina
tubo 20 g