

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 64, NUMERO 2, MAGGIO-AGOSTO 2010

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice

Norme per gli autori

La rivista quadrimestrale Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale pubblica, in lingua italiana o inglese, *Editoriali, Rassegne, Articoli originali, Casi clinici e comunicazioni in breve, Proposte terapeutiche, Rubriche, Lettere alla direzione*, su argomenti di dermatologia allergologica, sia clinica che sperimentale, specie se correlati con l'attività lavorativa e/o con l'ambiente.

I lavori devono essere inviati al Direttore della rivista:

Prof. Paolo Lisi
Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale
Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica,
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, Zerboni 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.

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'agosto 2010
dall'Unione Tipografica Folignate
Via Morettini, 11 - Loc. Paciana
06034 Foligno (PG)
Italia

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



Monte Meru Editrice

Notizie amministrative**Abbonamenti 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

Editoriale

Utilità delle correlazioni clinico-anamnestiche nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci <i>Paolo Lisi e Luca Stingeni.</i>	» 32
---	------

Rassegne

Pemfigo e pemfigoide da farmaci <i>Gino Antonio Vena, Michelangelo Vestita, Doriana Apruzzi e Nicoletta Cassano.</i>	» 35
La gestione delle fotodermatiti da farmaci sistemici <i>Paolo Lisi.</i>	» 43

Casi clinici

<i>N,N</i> -dietil- <i>p</i> -fenilendiamina: un aptene post-moderno “di ritorno” <i>Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Gabriele Ermini e Laura Parrini.</i>	» 50
--	------

Proposte terapeutiche

Dermatite allergica da contatto dei piedi: efficacia terapeutica di calzari barriera <i>Monica Corazza, Oriele Sarno, Federica Baldo, Anna Elisabetta Zannoni e Anna Virgili</i>	» 54
---	------

Contents

Editorial

- Usefulness of clinical-anamnestic correlations in the diagnosis of adverse drug reactions
Paolo Lisi and Luca Stingeni. » 32

Reviews

- Drug-induced pemphigus and pemphigoid
Gino Antonio Vena, Michelangelo Vestita, Doriana Apruzzi and Nicoletta Cassano. » 35
- The management of drug-induced photodermatoses
Paolo Lisi. » 43

Case reports

- N,N*-diethyl-*p*-phenylendiamine: a post-modern comeback hapten
Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Gabriele Ermini and Laura Parrini. » 50

Therapeutics

- Efficacy of new barrier socks in the treatment of foot allergic contact dermatitis
Monica Corazza, Oriele Sarno, Federica Baldo, Anna Elisabetta Zannoni and Anna Virgili. » 54

Utilità delle correlazioni clinico-anamnestiche nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci

Paolo Lisi e Luca Stingeni

Le reazioni avverse cutaneo-mucose a farmaci (RAF cutaneo-mucose) sono alterazioni morfologiche e funzionali della cute, degli annessi cutanei e/o delle mucose visibili, non volute e inattese, causate dalla somministrazione di farmaci alle dosi abitualmente impiegate¹. Secondo noi, pertanto, non dovrebbero essere incluse tra le RAF, in quanto prevedibili, le reazioni avverse da sovradosaggio farmacologico conseguenti a errori posologici (da prescrizione inappropriata, assunzione errata) e molte di quelle da interazioni tra farmaci. Nonostante i limiti imposti dalla definizione e la pubblicazione di alcune linee guida europee proposte da EAACI (European Academy of Allergological and Clinical Immunology)² e da ESCD (European Society of Contact Dermatitis)³, la diagnosi di RAF cutaneo-mucosa, specie quando retrospettiva, non è agevole in quanto impone conoscenze dermatologiche consolidate. Le manifestazioni cliniche, infatti, sono molto numerose, assai variegata e poco peculiari, salvo nei casi di eritema fisso, argiria e, forse, necrolisi epidermica tossica. La diagnosi, per di più, è eminentemente clinica e impone procedure clinico-anamnestiche condivise, soprattutto per uniformare le valutazioni epicrisiche.

Gestione clinica

La gestione clinica delle RAF cutaneo-mucose non è facile ed è resa ancor più complessa dal fatto che le indagini diagnostiche

attualmente disponibili, compresi i test cutanei allergodiagnostici (patch test, foto patch test, prick test, test intradermico), non sono sempre adeguati. I risultati di questi ultimi, infatti, possono essere condizionati da fattori vari, quali: *a)* diversa patogenesi delle RAF che, tra l'altro, spesso non è immunomediata; *b)* tipo di farmaco in causa, risultando più spesso positivi nei pazienti trattati con penicilline semisintetiche, cotrimoxazolo, carbamazepina, tetrazepam, aminofillina, pseudoefedrina e corticosteroidi; *c)* tempo di esecuzione, in quanto i test cutanei dovrebbero essere effettuati entro il 6° mese dal termine delle manifestazioni cliniche e comunque non prima di un mese dall'interruzione della terapia antistaminica e/o corticosteroidica eventualmente praticata; *d)* carenza di informazioni su concentrazione ottimale e veicolo più idoneo.

Relativamente al patch test, la concentrazione da utilizzare è quella desunta dai dati riportati in letteratura. In mancanza di questi, Barbaud⁴ ha più volte proposto quella del 10%, quando il patch test è eseguito con la sostanza pura, e del 30%, quando sono utilizzati i prodotti commerciali. Per quanto riguarda il veicolo, i tre eccipienti classici per l'esecuzione del patch test (vaselina, acqua, alcol) sono tali anche per i farmaci, ma la loro scelta può essere condizionata dalle caratteristiche chimiche della sostanza da saggiare risultando più idonea la vaselina per i beta-lattamici, l'acqua per ganciclovir e aminofillina, e l'alcol per corticosteroidi ed estrogeni. L'impiego di

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

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

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli autori.

Accettato per la pubblicazione il 19 maggio 2010.

sostanze in grado di potenziare la penetrazione (i cosiddetti enhancer, quali dimetilsulfossido, etossidiglicole) non sembra ridurre il numero delle reazioni falsamente negative.

Imputabilità farmacologica

Per sopperire a queste difficoltà sono stati prospettati vari criteri, tra i quali quello dell'imputabilità farmacologica, proposto nell'ormai lontano 1985 dal gruppo di Bégaud⁵ e ancora largamente utilizzato, specie in Francia. Questi Autori hanno distinto l'imputabilità farmacologica in intrinseca ed estrinseca: la prima si basa sulle relazioni tra farmaco assunto e manifestazioni cliniche, che vengono valutate mediante criteri cronologici e semeiologici; la seconda, invece, si avvale dei dati bibliografici.

Secondo noi, l'imputabilità farmacologica intrinseca è influenzata da fattori diversi, quali: *a)* durata di esposizione al/ai farmaci sospetti, modalità di somministrazione e dosaggi impiegati; *b)* durata del periodo di latenza, cioè dell'intervallo temporale che intercorre tra l'inizio della somministrazione del/dei farmaci sospetti e la comparsa delle manifestazioni cutaneo-mucose; *c)* decorso clinico delle manifestazioni (morfologia e distribuzione delle lesioni, eventuali sintomi soggettivi e sistemici) durante l'assunzione e dopo la sospensione del farmaco; *d)* storia farmacologica del paziente, relativa agli ultimi 10-15 anni, senza trascurare i preparati omeopatici e le erbe medicinali; *e)* eventuali effetti indesiderati per somministrazione sistemica o topica di farmaci e loro eventuale recidiva dopo una nuova esposizione al/ai farmaci sospetti o a sostanze chimicamente correlate. Non debbono essere trascurate,

inoltre, le correlazioni tra manifestazioni cliniche, meccanismi patogenetici e durata del periodo di latenza: questo infatti è di breve durata (da pochi minuti a 2-3 ore) nelle manifestazioni IgE-mediate (orticaria, angioedema, anafilassi), mentre ha durata maggiore (1-3 giorni) in quelle mediate da immunocomplessi (orticaria vasculite, eruzioni esantematiche) o da cellule (eruzioni esantematiche, pustolosi esantematica acuta generalizzata, eruzioni eczematiformi, fotodermatiti, eruzioni lichenoidi e forse necrolisi epidermica tossica, eritema polimorfo, sindrome di Stevens-Johnson, eritema fisso).

Correlazioni clinico-anamnestiche

Negli anni scorsi abbiamo prospettato⁶ e poi validato⁷ sei classi di correlazioni clinico-anamnestiche, che riteniamo utili per graduare l'imputabilità farmacologica nelle tre più frequenti RAF cutaneo-mucose (orticaria, eruzioni esantematiche ed eritema fisso) (tabella I). L'imputabilità è giudicata certa se si è verificata recidiva della sintomatologia cutaneo-mucosa per riassunzione fortuita del farmaco in causa o di un farmaco cross-reagente; è invece molto probabile se le manifestazioni cutaneo-mucose sono state scatenate da un farmaco già assunto in precedenza o da un farmaco cross-reagente e hanno avuto un periodo di latenza compreso tra poche ore (anafilassi) a meno di 24 ore (eritema fisso, sindrome orticaria/angioedema) o a meno di 3 giorni (eruzioni esantematiche). Se il farmaco sospetto non è stato mai assunto in precedenza, al pari dei cross-reagenti, l'imputabilità farmacologica è considerata probabile allorché il periodo di latenza dell'orticaria/angioedema o dell'eruzione esantematica è risultato supe-

Tabella I – Reazioni avverse cutaneo-mucose a farmaci: correlazioni clinico-anamnestiche e imputabilità farmacologica.

Classi di correlazioni clinico-anamnestiche: imputabilità farmacologica	Durata del periodo di latenza:			
	anafilassi	orticaria/angioedema	eruzioni esantematiche	eritema fisso
Classe I: certa				
Classe II: molto probabile	< 3 h	< 1 gg	< 3 gg	< 1 gg
Classe III: probabile		> 5 gg	> 5 gg	
Classe IV: dubbia		3-5 gg	3-5 gg	
Classe V: non correlazioni	> 3-4 h	> 1 gg	> 3-4 gg	> 3-4 h
Classe VI: non precisabile				

h = ore; gg = giorni

riore a 5 giorni oppure dubbia se il periodo di latenza è compreso tra 3 e 5 giorni. Le classi V e VI sono quelle delle correlazioni clinico-anamnestiche negative: se il farmaco sospetto o un cross-reagente è già stato assunto dal paziente e le manifestazioni cliniche hanno avuto un periodo di latenza superiore a 3-4 giorni, queste rientrano nella classe V, cioè in quella delle “non correlazioni”; se invece l’anamnesi non riesce a precisare la precedente assunzione del farmaco sospetto o di un cross-reagente, l’imputabilità non è precisabile.

In conclusione, noi riteniamo che le correlazioni clinico-anamnestiche siano un utile strumento per la valutazione dell’imputabilità farmacologica nei casi di sospetta RAF cutaneo-mucosa e che meritino di essere prese in considerazione nell’interesse non solo dei pazienti ma anche della correttezza scientifica delle ricerche.

Bibliografia

1. Lisi P. Le reazioni avverse cutanee da farmaci. In: Giannetti A (ed). Trattato di dermatologia. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2002; vol 3, 54: 1-50.
2. Demoli P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 999.
3. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321.
4. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209.
5. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation): actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985; 40: 111.
6. Zeppa L, Raponi F, Stingeni L, et al. I test cutanei nelle reazioni avverse cutaneo-mucose a farmaci: risultati di uno studio retrospettivo in 648 pazienti. Poster premiato al 3° Congresso nazionale unificato di Dermatologia e Venereologia (Roma, 6-9 giugno 2007).
7. Stingeni L, Raponi F, Lisi P. Reazioni avverse cutaneo-mucose ad antibatterici sistemici: correlazioni clinico-anamnestiche e risultati dei test cutanei allergodiagnostici. Poster premiato al 7° Congresso nazionale SIDAPA (Modena, 8-10 novembre 2007).

Pemfigo e pemfigoide da farmaci

Gino Antonio Vena, Michelangelo Vestita, Doriana Apruzzi e Nicoletta Cassano

Riassunto. Pemfigo e pemfigoide costituiscono un gruppo di dermatosi bollose croniche a patogenesi autoimmune, che possono talora essere causate o esacerbate da agenti farmacologici. I principali medicamenti inducenti pemfigo si classificano in tiolici, non tiolici e non tiolici-non fenolici, mentre i più frequenti composti responsabili di pemfigoide bolloso comprendono antinfiammatori non steroidei, agenti cardiovascolari e antimicrobici. La patogenesi delle forme farmaco-indotte è complessa e annovera sia meccanismi di tipo biochimico, sia di tipo immunitario, con smascheramento di siti antigenici e produzione di autoanticorpi. Le manifestazioni cliniche ricalcano quelle delle forme idiopatiche, pur presentando a volte elementi suggestivi dell'eziologia iatrogena. Istologia e gli studi immunopatologici raramente dimostrano caratteristiche peculiari e distintive rispetto alle forme spontanee. Fondamentale per la diagnosi risulta pertanto l'anamnesi. L'evoluzione clinica può variare, in virtù del farmaco inducente e della predisposizione individuale, da forme autolimitantesi, che regrediscono prontamente dopo la sospensione del medicamento, a forme che assumono il decorso cronico caratteristico delle forme idiopatiche.

Parole chiave: pemfigo, pemfigoide, farmaci.

Summary. *Drug-induced pemphigus and pemphigoid.* Pemphigus is well known for being caused or exacerbated by various factors, including drugs. Evidence supporting the causal role of medications has grown since 1951, when the first case of drug-induced pemphigus was described. The offending medications are generally classified as thiols, phenols and non-thiol non-phenol agents, according to their chemical structure. Most case reports of drug-induced pemphigus are related to thiol compounds, which include penicillamine, bucillamine, captopril, and tiopronine. Clinical features are non-specific and resemble at first other drug eruptions, later developing the typical aspects of either superficial pemphigus or pemphigus vulgaris. The former has been traditionally associated to administration of thiol drugs, while the latter, whose incidence is increasing, is more frequently associated with the use of non-thiol molecules. A peculiar clinical entity, known as contact pemphigus, has recently been described in response to a few topical agents, in particular imiquimod. The offending drugs may promote acantholysis through either a biochemical or an immuno-mediated mechanism, sometimes even both. Drug-induced bullous pemphigoid shows similar clinical, histological and immunopathological characteristics to idiopathic pemphigoid, but it is associated with systemic or topical administration of various medications, especially nonsteroidal antiinflammatory drugs, cardiovascular agents and penicillin and its derivatives. The exact mode of pathogenic action of such medications is still unclear. Some drugs may act releasing thiol groups, thus altering hemidesmosome cohesion, while others may unmask hidden antigens or alter immune response by modulating T suppressors activity. Some molecules are also capable of acting synergically. Clinically, the outbreak is usually polymorphic at first, sometimes mimicking other diseases, such as eczematous or urticarial reactions, erythema multiforme, fixed drug eruption, prurigo and others. Some features, however, can suggest the drug origin. Specifically, in drug-induced forms, patients are often younger than patients with idiopathic pemphigoid. Moreover, in drug-induced pemphigoid, Nikolsky sign is usually positive, target-like lesions can be observed on palms and soles, bullae emerge on normal looking skin, and lower limbs and mucous membranes are frequently involved. Clinical course may range from acute, autolimiting and especially steroid-sensible forms to chronic and refractory cases. Diagnosis is based on clinical, histological and immunopathological aspects, and history is the fundamental step towards the identification of the iatrogenic nature.

Key words: pemphigus, pemphigoid, drugs.

Pemfigo da farmaci

Il termine pemfigo descrive un gruppo di dermatosi bollose croniche, autoimmuni, intraepidermiche, acquisite, caratterizzate da perdita di adesione tra i cheratinociti, successiva ad alterazione di alcune glicoproteine desmosomiali. Tale patologia spesso consegue all'azione di autoanticorpi diretti verso antigeni di superficie dell'interfaccia cellulare. Nel pemfigo volgare gli autoanticorpi legano soprattutto desmogleina 3, nel pemfigo foliaceo il target è rappresentato da desmogleina 1^{1,2}. In alcuni pazienti con pemfigo è possibile sospettare il ruolo eziologico di diversi fattori, tra cui i farmaci, oltre che gli agenti fisici e infettivi³. La probabile azione dei farmaci è stata descritta per la prima volta all'inizio degli anni '50, quando alcuni Autori riscontrarono l'insorgenza di pemfigo in seguito a somministrazione di penicillina⁴.

Eziologia

I più importanti farmaci implicati nel pemfigo iatrogeno sono elencati nella tabella I⁵.

I farmaci implicati nell'induzione del pemfigo possono essere classificati in base alla struttura chimica in tre gruppi principali: composti tiolici (responsabili della maggior parte dei casi riportati in letteratura), composti fenolici, composti non tiolici non fenolici.

I composti tiolici, contenenti un gruppo sulfidrilico nel contesto della loro struttura molecolare, comprendono penicillamina, captopril, bucillamina e tiopronina. Altri farmaci, come i sali d'oro e piritinolo, presentano nella loro struttura ponti disolfuro che prontamente rilasciano gruppi tiolici (-SH). I composti fenolici, contenenti il gruppo fenolo, includono rifampicina, levodopa, aspirina, eroina, pentaclorofenolo e cefadroxil. Tra i composti non tiolici non fenolici si annoverano i calcio-antagonisti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), dipirone, glibenclamide⁶⁻¹¹. L'analisi della struttura chimica di composti non tiolici non fenolici rivela sovente un gruppo amidico attivo nel contesto della molecola, il quale potrebbe avere un distinto ruolo patogenetico nel pemfigo da farmaci¹².

Identificare una relazione tra il farmaco incriminato e il suo possibile ruolo eziologico

nel pemfigo risulta problematico, in quanto spesso i pazienti assumono più farmaci contemporaneamente. Inoltre il periodo di latenza tra l'assunzione del farmaco e l'esordio clinico può variare da pochi giorni a più di un anno^{6,7}.

Aspetti clinici

Le manifestazioni cliniche del pemfigo da farmaci includono, soprattutto nella fase iniziale, lesioni aspecifiche simili a quelle di una comune eruzione da farmaci, le quali possono precedere la comparsa delle lesioni tipiche del pemfigo¹³. Talora possono riscontrarsi sintomi prodromici, come faringodinia o prurito *sine materia*, i quali persistono a volte per mesi prima dell'insorgenza del quadro clinico conclamato.

Clinicamente le manifestazioni del pemfigo da farmaci sono talora sovrapponibili a quelle del pemfigo superficiale con bolle ed erosioni superficiali, ricoperte da squamocroste, localizzate prevalentemente al tronco. Le forme con acantolisi alta sono state tradizionalmente associate a somministrazione di farmaci tiolici.

Più recentemente, tuttavia, è stata descritta una predominanza della varietà di pemfigo volgare. Quest'ultima si presenta con ampie bolle flaccide e fragili su cute aflegmasica, con frequente interessamento delle mucose e compromissione dello stato generale. Attualmente la crescente incidenza di casi indotti da composti non tiolici indica un ruolo di maggior rilievo di questi ultimi nella patogenesi del pemfigo da farmaci, soprattutto nelle varianti con acantolisi bassa.

Recenti evidenze, infine, hanno introdotto una nuova entità clinica denominata "pemfigo da contatto", caratterizzato da lesioni bollose in sede di contatto con agenti acantolitici topici. I primi casi, clinicamente descritti come varietà volgare e associati ad esposizione a varie sostanze chimiche non identificate, furono riportati da Krain nel 1974¹⁴. Negli anni successivi sono stati osservati casi isolati, correlati ad esposizione a pesticidi e cromo solfato basico^{15,16}. Più recentemente, vari Autori^{17,18} hanno osservato alcuni casi di pemfigo da contatto in seguito ad applicazione topica di imiquimod, farmaco immunomodulante approvato per il trattamento dei condilomi acuminati anogenitali e del carcinoma

Tabella I – *Farmaci capaci di indurre quadri di pemfigo e pemfigoide bolloso*⁵.

Farmaci	Inducenti pemfigo	Inducenti pemfigoide bolloso
Antireumatici	Bucillamina Penicillamina Sali d'oro	Azapropazone Bucillamina Clorochina Penicillamina Sali d'oro Sulfasalazina
Cardiovascolari	Bendroflumetazide Captopril Clonidina Enalapril Fosinopril Lisinopril Moexipril Quinapril Ramipril Spironolattone Timololo Trandolapril	Bumetanide Captopril Enalapril Fosinopril Furosemide Nadololo Nifedipina Spironolattone Valsartan
Anti-infettivi	Amoxicillina Ampicillina Cefadroxil Cefalexina Cefazolina Ceftazidime Ceftriaxone Cefuroxime Rifampicina	Amoxicillina Ampicillina Cefalexina Ciprofloxacina Ivermectina Penicillina Terbinafina
Antinfiammatori non steroidei	Acido acetil-salicilico Diclofenac Ibuprofene Indometacina Ketoprofene Metamizolo Paracetamolo Piroxicam	Acido acetil-salicilico Acido mefenamico Celecoxib Fenacetina Ibuprofene
Vaccini	Anti-influenzale	Anti-influenzale Anti-epatite B
Neurologici	Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital Levodopa	Fluoxetina Gabapentin Risperidone
Miscellanea	Aldesleukin Caffeina Ciclofosfamida Epinefrina Eroina Fludarabina Gliburide Imiquimod Interferone-alfa Isotretinoina Levamisolo Montelukast Omeprazolo Psoraleni Rituximab Tiopronina	Enoxaparina Ioduro di potassio Omeprazolo Psoraleni Tiopronina Tolbutamide

basocellulare superficiale. In particolare, in un paziente è stata riportata la comparsa, in sede di applicazione del topico, di lesioni cliniche riferibili alla varietà foliacea¹⁷; in un

secondo caso, il quadro era riconducibile alla forma vegetante, strettamente localizzata alla sede di applicazione. In un ulteriore caso sono state osservate lesioni vescico-bollose cutanee

diffuse, istologicamente suggestive di pemfigo volgare, non solo nell'area in cui imiquimod era stato applicato ma anche a distanza¹⁹. In quest'ultimo caso, l'inusuale distribuzione era stata ricondotta ad assorbimento sistemico del farmaco secondario a sovradosaggio involontario.

È stato anche riportato un caso di pemfigo indotto da bucillamina (composto tiolico), con aspetti clinici, istologici ed immunopatologici comuni al pemfigo volgare e foliaceo, dimostrando la possibilità di forme di passaggio²⁰.

Il periodo di latenza tra l'inizio della somministrazione dei farmaci in causa e l'insorgenza del quadro clinico è variabile da poche settimane fino ad alcuni mesi. In particolare si parla di un maggior tempo d'incubazione nei casi indotti da composti tiolici rispetto a quelli scatenati dai non tiolici²¹.

Per quanto concerne l'evoluzione clinica del pemfigo da farmaci, la maggior parte della letteratura riporta una remissione spontanea della malattia fino al 50% dei casi, in pazienti con pregressa assunzione di tiolici. D'altra parte si rileva un tasso di guarigione spontanea, pari circa al 15%, sensibilmente minore nelle forme scatenate da composti non tiolici²¹. Talora la cronicizzazione del quadro clinico può essere giustificata dalla possibile continua esposizione all'agente causale esogeno, piuttosto che dal sopravvento di cofattori endogeni o dall'innescamento di una risposta immune automanentesi. Si ritiene che più della metà dei pazienti affetti da pemfigo da farmaci continui a presentare manifestazioni cliniche nonostante la sospensione del farmaco in causa^{22,23}.

Patogenesi

Generalmente la patogenesi delle malattie autoimmuni è di tipo multifattoriale, ovvero mediata dalla complessa interazione tra fattori genetici e fattori "trigger" esogeni. La predisposizione genetica, pur essenziale, non è infatti sufficiente a innescare il processo patologico. Considerando l'autoimmunità in questa ottica, la distinzione fra pemfigo spontaneo e farmaco-indotto potrebbe derivare meramente dall'incapacità del clinico di identificare un fattore esogeno scatenante, quale per esempio un farmaco. Il confine nosologico tra le due suddette entità patologiche appare attualmente indefinito, come evidenziato dal riscontro di alleli di tipo HLA sovrapponibili,

sia nei pazienti affetti da pemfigo spontaneo che in quelli affetti da pemfigo iatrogeno²⁴.

Diversi esperimenti *in vitro* ed *in vivo* hanno cercato di chiarire la complessa patogenesi del pemfigo da farmaci^{25,26}. Tali osservazioni dimostrano che l'acantolisi *in vitro* indotta dai composti tiolici dipende sia dalla stabilità del gruppo tiolico sia dalla suscettibilità alla perdita di adesione intercellulare nei campioni di cute espianata. Tale evidenza è in accordo con osservazioni cliniche che mostrano come solo alcuni pazienti sviluppano lesioni bollose dopo l'esposizione al composto incriminato. In particolare, Brenner e Coll. hanno osservato che l'acantolisi da tiolici può originare sia da un meccanismo biochimico che immunitario, non mutualmente esclusivi²⁶.

L'acantolisi biochimica può essere indotta dal legame del farmaco tiolico alla membrana cheratinocitaria, con formazione di ponti disolfuro anomali, non idonei all'adesione intercheratinocitaria. Alternativamente, alcuni farmaci possono alterare la funzionalità cellulare, attraverso inibizione o attivazione di diverse molecole enzimatiche coinvolte nell'adesione intercellulare. A titolo esemplificativo, la penicillamina e il captopril inducono disfunzione degli inibitori dell'attivatore del plasminogeno, con conseguente produzione di plasmina. Altri farmaci possono inibire le transglutaminasi cheratinocitarie e l'ossidasi sulfidrilica cutanea, impedendo la fisiologica conversione dei gruppi sulfidrilici in ponti disolfuro²⁵.

L'acantolisi immunitaria può originare da una serie di eventi biochimici che conducono alla formazione di neoantigeni con successiva produzione di autoanticorpi. In particolare, farmaci tiolici immunomodulanti possono anche interferire con il sistema immunitario, inducendo il rilascio di cloni di linfociti B iperreattivi. Il meccanismo immunitario può anche essere mediato da enzimi. È stata infatti osservata *in vitro* l'azione di autoanticorpi sulla sintesi dell'attivatore del plasminogeno, in un paziente affetto da pemfigo da penicillamina²⁷. Quest'ultimo dato indica come l'attivatore del plasminogeno possa rappresentare una delle vie patogenetiche comuni ad entrambi i meccanismi biochimico e immunitario.

Come accennato a proposito della clinica, numerose evidenze dimostrano un tempo di incubazione notevolmente maggiore per i far-

maci tiolici rispetto ai non tiolici. È verosimile che nel pemfigo da composti non tiolici, il farmaco funga da semplice fattore scatenante su un substrato immunitario preesistente. D'altra parte, i farmaci tiolici indurrebbero cambiamenti più complessi e marcati nella risposta immune, necessitando pertanto di un tempo maggiore per lo sviluppo delle manifestazioni cliniche²¹.

Per quanto concerne il pemfigo indotto dall'applicazione di imiquimod, è verosimile che la patogenesi di questa peculiare forma sia correlata al meccanismo d'azione immunostimolante del farmaco, noto per stimolare sintesi e rilascio di interferon-alfa, tumor necrosis factor-alfa, interleuchina-1 e numerose altre citochine infiammatorie responsabili dell'attivazione dell'immunità innata e secondariamente di quella acquisita Th1-mediata, che possono indurre la formazione degli autoanticorpi patogeni in soggetti geneticamente predisposti^{17,18,28}. Tuttavia, l'assenza di reperti specifici immunopatologici cutanei e degli autoanticorpi circolanti in un paziente con lesioni diffuse, correlate ad applicazione di eccessive quantità della crema, suggerisce altresì la possibilità d'innescare di reazioni mediate da processi diversi da quelli immunitari, come ad esempio quelli di tipo enzimatico¹⁹.

Diagnosi

I criteri diagnostici del pemfigo da farmaci si fondano, oltre che sul quadro clinico suggestivo della patologia, sulla storia di somministrazione di almeno un farmaco in associazione con il caratteristico reperto istologico ed immunopatologico^{21-23,29}. In particolare, in molti pazienti affetti da pemfigo sono stati riscontrati, all'immunofluorescenza diretta, depositi granulari di C3, IgG1 e IgG4 anti-sostanza intercellulare, simili a quelli caratterizzanti il pemfigo spontaneo.

Autoanticorpi circolanti sono presenti in circa il 70% dei casi di pemfigo farmaco-indotto con un titolo solitamente basso e non correlabile all'attività di malattia^{21,23,30}. In particolare l'evidenza di autoanticorpi sierici è stata più frequentemente riportata in pazienti affetti da pemfigo indotto da composti non tiolici³¹.

Al momento non sono disponibili mezzi utili per esprimersi con certezza in termini diagnostici e prognostici sul pemfigo da farmaci. Recentemente Maruani *et al*³¹ hanno validato

l'utilizzo dello "Immunolabeling" 32-2B. Tale strumento si avvale dell'anticorpo monoclonale 32-2B, diretto verso la desmogleina-1 e la desmogleina-3, ed è stato proposto come un potenziale indicatore diagnostico e prognostico del pemfigo farmaco-indotto³²⁻³⁴. Nello specifico questi Autori hanno dimostrato una differenza significativa tra il pattern immunitario del pemfigo spontaneo ("patchy pattern", caratterizzato da depositi grossolani) e quello del pemfigo da farmaci (normal pattern, con depositi a rete)³¹.

Sono stati sporadicamente riportati casi di pemfigo da farmaci con presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) e di anticorpi anti-farmaco inducente²⁹.

Da alcuni Autori è stata prospettata l'utilità di alcune indagini, come il test con il fattore di inibizione della migrazione macrofagica (MIF), quello relativo alla degranolazione delle mastocellule e i patch test, che possono rivelare uno stato di sensibilizzazione nei confronti dei farmaci responsabili e suggerire un'eventuale connessione tra la molecola sospetta e l'esordio del disordine autoimmune²⁹.

Tradizionalmente gli aspetti istologici caratteristici, anche se non esclusivi, del pemfigo da farmaci includono: acantolisi intraepidermica, spongiosi eosinofila, necrosi epiteliale, variabilità del livello di clivaggio nelle differenti lesioni dello stesso paziente e talvolta nella stessa sezione istologica³⁰. Ulteriori dati ridimensionano la rilevanza diagnostica soprattutto del livello di splitting non omogeneo, prima considerato marker istologico essenziale. Il riscontro di spongiosi focale e di infiltrato dermico compatto, poco comuni nel pemfigo spontaneo, è un ulteriore elemento di orientamento verso la diagnosi di pemfigo farmaco-indotto. In conclusione, gli aspetti istologici non si dimostrano in grado di differenziare il pemfigo spontaneo da quello da farmaci, mostrando pertanto una limitata utilità diagnostica³⁵.

Pemfigoide da farmaci

Il pemfigoide bollosa idiopatica è una dermatosi autoimmune cronica, caratterizzata da vescico-bolle a sede dermo-epidermica, mediata da autoanticorpi diretti verso antigeni localizzati a livello della giunzione dermo-epi-

dermica. In particolare, i target specifici sono una glicoproteina di 180 kDa (BP 180), presente nell'emidesmosoma, e una glicoproteina di 230 kDa evidenziata nello spessore della lamina lucida della membrana basale (BP 230)³⁶. È noto che molteplici fattori endogeni ed esogeni, incluse numerose molecole farmacologiche, sono in grado di danneggiare la giunzione dermo-epidermica.

Per definizione il pemfigoide bolloso farmaco-indotto si presenta con aspetti clinici, istologici e immunopatologici simili alla forma idiopatica, sebbene correlato all'assunzione per via sistemica o all'applicazione per via topica di alcuni farmaci. Il primo caso di pemfigoide bolloso da farmaci, da salicilazosulfapiridina, è stato riportato da Bean *et al*³⁷ nel 1970.

Eziologia

Numerosi farmaci sono stati nel tempo riportati come possibili fattori scatenanti o precipitanti un quadro di pemfigoide bolloso^{5,37-40} (tabella I). Poiché l'esatto meccanismo d'azione di tali molecole rimane tuttora poco chiaro, alcuni Autori⁴¹ ritengono più appropriato classificare gli agenti implicati seguendo un criterio basato sul gruppo terapeutico di appartenenza. Tra i farmaci antireumatici, un ruolo principale viene attribuito a D-penicillamina, un agente chelante contenente gruppi tiolici^{42,43}. Altri farmaci scatenanti della stessa classe includono azapropazone, cloroquina e i sali d'oro⁴⁴⁻⁴⁶. Tra i farmaci cardiovascolari in causa furosemide, spironolattone, captopril, enalapril e nifedipina rivestono un ruolo importante nell'induzione del pemfigoide^{30,47-51}. Tra gli antimicrobici, invece, il ruolo di penicillina e derivati, ciprofloxacina e terbinafina è stato spesso riportato^{40,52-54}. Anche i FANS, in particolare ibuprofene, celecoxib, acido mefenamico, acido acetilsalicilico e fenacetina, sono stati frequentemente sospettati quali possibili scatenanti⁵⁵⁻⁵⁸. Infine, una posizione rilevante occupa tolbutamide, un antidiabetico orale appartenente alla classe delle sulfaniluree⁵⁹.

Aspetti clinici

Il pemfigoide farmaco-indotto spesso esordisce con un quadro clinico polimorfo e può mimare, soprattutto nelle fasi iniziali, altre dermatosi, in particolare eruzioni orticarioidi, dermatiti eczematose, rash polimorfo-simili, prurigo nodulare, eritema fisso da farmaci e

porfiria cutanea tarda. Non ci sono differenze cliniche significative tra il pemfigoide da farmaci e quello idiopatico. Infatti, classicamente in entrambe le forme si evidenziano larghe bolle a tetto teso su cute infiammata, spesso confluenti, che talora formano lesioni con aspetto serpiginoso o figurato. Successivamente alla loro rottura, compaiono ampie erosioni, localizzate prevalentemente al tronco e alle radici degli arti. Esistono tuttavia alcune caratteristiche che possono portare a sospettare l'eziologia iatrogena. Tra queste si annoverano la più giovane età dei pazienti rispetto ai soggetti affetti da pemfigoide spontaneo, l'insorgenza di bolle su cute aflegmasica, il segno di Nikolsky spesso positivo, lesioni a bersaglio in sede palmo-plantare e il frequente coinvolgimento delle membrane mucose e della porzione distale degli arti inferiori^{39,52,53,55}. È stato anche descritto un caso con interessamento del volto⁵³.

Il decorso del pemfigoide da farmaci è variabile. Infatti esiste una forma più acuta, autolimitante, con risoluzione rapida dopo la sospensione del farmaco e particolarmente sensibile alla terapia corticosteroidica. Una seconda variante, dal decorso cronico, appare simile al pemfigoide idiopatico. Mentre nel primo caso il farmaco rappresenta il reale fattore eziologico, nella seconda forma agirebbe semplicemente come fattore precipitante^{52,53}.

Patogenesi

Nonostante varie ipotesi siano state formulate per spiegare la patogenesi del pemfigoide farmaco-indotto, nessuna di queste ha fatto luce completamente sul meccanismo alla base della dermatosi. Le suddette ipotesi implicano il ruolo dei farmaci su più livelli. Il meccanismo non immunitario si basa sulla capacità dei gruppi tiolici, contenuti in alcuni dei farmaci in causa, di provocare il distacco dermo-epidermico. In particolare, tale effetto si esplica a livello della lamina lucida, la quale rappresenterebbe un "*locus minoris resistentiae*" in risposta a diversi fattori stressogeni^{30,60}.

Il farmaco induttore può agire anche mediante meccanismi immunitari di vario tipo. Nello specifico, l'agente responsabile potrebbe indurre smascheramento antigenico di alcuni siti nascosti, fungendo pertanto da aptene ed elicitando la produzione di autoanticorpi anti-membrana basale, simili ma non identici a quelli del pemfigoide idiopatico^{30,37,55}. Altre mo-

lecole, d'altra parte, sono in grado di modulare la risposta immune. Ad esempio, penicillamina, nel trattamento a lungo termine, indurrebbe una sottoregolazione dei linfociti T soppressori, con risultante iperproduzione di diversi autoanticorpi diretti verso antigeni della giunzione dermo-epidermica. È stata anche descritta la possibilità che l'eruzione bollosa farmaco-indotta sia scatenata dall'azione sinergica di due molecole, una fungente da iniziatore e l'altra da agente esacerbante⁶¹.

Differentemente dal pemfigo da farmaci, non sono state riportate finora associazioni significative con specifici aplotipi HLA.

Diagnosi

Prima di attuare indagini immunodiagnostiche, è sempre auspicabile condurre sia un'accurata anamnesi, soprattutto farmacologica, sia un completo esame obiettivo. Tale condotta permette di minimizzare il numero di casi erroneamente diagnosticati come pemfigoide idiopatico.

L'immunofluorescenza diretta mostra depositi lineari di anticorpi IgG e complemento lungo la membrana basale, in particolare a livello dell'emidesmosoma e della porzione superiore della lamina lucida. Con varie metodiche, tra cui immunofluorescenza indiretta, immunoblotting ed ELISA, è possibile il riscontro di autoanticorpi circolanti IgG, IgE e IgA diretti verso differenti target molecolari, in particolare contro BP180, considerato l'antigene patogenicamente più rilevante⁴¹.

Specifici marker immunologici, quali il test con MIF e la valutazione della degranolazione mastocitaria in risposta ai farmaci sospetti, possono essere di ausilio diagnostico³⁰.

Aspetti istologici

Le caratteristiche istologiche del pemfigoide idiopatico, introdotte da Lever⁶² nel 1951, talora rilevabili nel pemfigoide da farmaci, comprendono: bolle sottoepidermiche ricche di eosinofili, linfociti ed altre cellule infiammatorie, in assenza di acantolisi. A livello dermico si apprezza un infiltrato composto da linfociti, istiociti, granulociti eosinofili e neutrofilii e mastociti. In particolare, gli aspetti istologici maggiormente suggestivi del pemfigoide farmaco-indotto includono il riscontro di vescicole intraepidermiche, edema delle papille dermiche, necrosi cheratinocitaria, trombi e la

maggiore componente eosinofila dell'infiltrato dermico⁵².

Bibliografia

1. Machet MC, Arbeille B, Vaillant L. Desmosome et maladies acantholytiques. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 581.
2. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: S2.
3. Brenner S, Mashiah J, Tamir E, et al. PEMPHIGUS: an acronym for a disease with multiple etiologies. *Skinmed* 2003; 2: 163.
4. Caccialanza P, Bellone AG. Tentativi di terapia penicillina a dosi molto elevate in alcune dermatosi ad etiologia sconosciuta. *Soc Ital Dermatol Sifilogr* 1951; 92: 35.
5. Litt JZ. Drug eruption reference manual including drug interaction. 14th Edition. London: Informa Healthcare, 2008.
6. Marsden RA, Vanhegan RI, Walshe M, et al. Pemphigus foliaceus induced by penicillamine. *Br Med J* 1976; 2: 1423.
7. Ruocco V, Satriano RA, Guerrera V. "Two-step" pemphigus induction by ACE-inhibitors. *Int J Dermatol* 1992; 31: 33.
8. Brenner S, Bialy-Golan A, Crost N. Dipyron in the induction of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 488.
9. Papacharalambous V, Pramatarov K, Tsankov N. Development of pemphigus in a patient with rheumatoid arthritis during a course of gold therapy. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 65.
10. Brenner S, Ruocco V. D-penicillamine-induced pemphigus foliaceus with autoantibodies to desmoglein-1. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 137.
11. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S. The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol* 1999; 38: 888.
12. Wolf R, Brenner S. An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship? *Dermatology* 1994; 189: 1.
13. Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1982; 274: 123.
14. Krain LS. Pemphigus: epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955-1973. *Arch Dermatol* 1974; 110: 862.
15. Tsankov N, Dimitrowa J, Obreschkowa E, et al. Induzierter Pemphigus (IP) durch das Pestizid Phosphamid. *Z Hautkr* 1987; 62: 196.
16. Tsankov N, Stransky L, Kostowa M, et al. Induzierter Pemphigus durch beruflichen Kontakt mit Basochrom. *Derm Beruf Umwelt* 1990; 38: 91.
17. Lin R, Ladd DJ Jr, Powell DJ, et al. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2004; 140: 889.
18. Lo Schiavo A, Sangiuliano S, Puca RV, et al. Contact pemphigus: a side-effect of imiquimod therapy. *Int J Dermatol* 2008; 47: 765.
19. Bauza A, Del Pozo LJ, Saus C, et al. Pemphigus-like lesions induced by imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e60.
20. Ogata K, Nakajima H, Ikeda M, et al. Drug-induced pemphigus foliaceus with features of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2001; 144: 421.
21. Brenner S, Wolf R, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. I. A survey. *Clin Dermatol* 1993; 11: 501.
22. Enjolras O, Sedel D, Leibowitch M, et al. Pemphigus induits. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 25.
23. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica* 1991; 182: 207.
24. Matzner Y, Erlich HA, Brautbar C, et al. Identical HLA class II alleles predispose to drug-triggered and idiopathic pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 12.
25. Ruocco V, De Angelis E, Lombardi ML. Drug-induced

- pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol* 1993; 11: 507.
26. Brenner S, Ruocco V, Ruocco E, et al. In vitro tannin acantholysis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 738.
 27. Hashimoto K, Singer K, Lazarus GS. Penicillamine-induced pemphigus. Immunoglobulin from this patient induces plasminogen activator synthesis by human epidermal cells in culture: mechanism for acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1984; 120: 762.
 28. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of pemphigus foliaceus by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2005; 141: 908.
 29. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 393.
 30. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 1991; 30: 307.
 31. Maruani A, Machet MC, Carlotti A, et al. Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 369.
 32. Vilela MJ, Parrish EP, Wright DH, et al. Monoclonal antibody to desmosomal glycoprotein 1: a new epithelial marker for diagnostic pathology. *J Pathol* 1987; 153: 365.
 33. Burge SM, Wilson CL, Dean D, et al. An immunohistological study of desmosomal components in pemphigus. *Br J Dermatol* 1993; 128: 363.
 34. Kronic AL, Garrod DR, Smith NP, et al. Differential expression of desmosomal glycoproteins in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin: an immunohistochemical aid to diagnosis. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 394.
 35. Landau M, Brenner S. Histopathologic findings in drug-induced pemphigus. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 411.
 36. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol* 2007; 23: 257.
 37. Bean SF, Good RA, Windhorst DB. Bullous pemphigoid in an 11-year-old boy. *Arch Dermatol* 1970; 102: 205.
 38. Rasmussen HB, Jepsen LV, Brandrup F. Penicillamine-induced bullous pemphigoid with pemphigus-like antibodies. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 154.
 39. Miralles J, Barnadas MA, Baselga E, et al. Bullous pemphigoid-like lesions induced by amoxicillin. *Int J Dermatol* 1997; 36: 42.
 40. Kimyai-Asadi A, Usman A, Nousari HC. Ciprofloxacin-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 847.
 41. Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998; 16: 379.
 42. Peyrí J, Servitje O, Ribera M, et al. Cicatricial pemphigoid in a patient with rheumatoid arthritis treated with D-penicillamine. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 681.
 43. Brown MD, Dubin HV. Penicillamine-induced bullous pemphigoid-like eruption. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1119.
 44. Barker DJ, Cotterill JA. Skin eruptions due to azapropazone. *Lancet* 1977; 1: 90.
 45. Wozel G, Rietzschel I, Heidenbluth I. [Lichen ruber pemphigoid in gold treatment of rheumatoid arthritis] *Dermatol Monatsschr* 1983; 169: 125.
 46. Millard TP, Smith HR, Black MM, et al. Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 263.
 47. Mallet L, Cooper JW, Thomas J. Bullous pemphigoid associated with captopril. *DICP* 1989; 23: 63.
 48. Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, et al. Antigen identification in drug-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 879.
 49. Mullins PD, Choudhury SL. Enalapril and bullous eruptions. *Br Med J* 1994; 309: 1411.
 50. Grange F, Scrivener Y, Koessler A, et al. Pemphigoide induite par la spironolactone. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 700.
 51. Brenner S, Ruocco V, Bialy-Golan A, et al. Pemphigus and pemphigoid-like effects of nifedipine on in vitro cultured normal human skin explants. *Int J Dermatol* 1999; 38: 36.
 52. Alcalay J, David M, Ingber A, et al. Bullous pemphigoid mimicking bullous erythema multiforme: an untoward side effect of penicillins. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 345.
 53. Hodak E, Ben-Shetrit A, Ingber A, et al. Bullous pemphigoid--an adverse effect of ampicillin. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 50.
 54. Aksakal BA, Ozsoy E, Arnavut O, et al. Oral terbinafine-induced bullous pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1625.
 55. Kashihara M, Danno K, Miyachi Y, et al. Bullous pemphigoid-like lesions induced by phenacetin. Report of a case and an immunopathologic study. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1196.
 56. O'Brien WM, Bagby GF. Rare adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985; 12: 13.
 57. Shepherd AN, Ferguson J, Bewick M, et al. Mefenamic acid-induced bullous pemphigoid. *Postgrad Med J* 1986; 62: 67.
 58. Laing VB, Sheretz EF, Flowers FP. Pemphigoid-like bullous eruption related to ibuprofen. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 91.
 59. Glander HJ, Barth J. Eine fixe bullose Arzneimittelintoleranzreaktion unter dem klinischen und immunfluoreszenzoptischen Bild eines bullösen Pemphigoids. *Dermatol Monatsschr* 1975; 161: 455.
 60. Willsteed EM, Bhogal BS, Das A, et al. An ultrastructural comparison of dermo-epidermal separation techniques. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 8.
 61. Shachar E, Bialy-Golan A, Srebrnik A, et al. "Two-step" drug-induced bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 1998; 37: 938.
 62. Lever WF. Pemphigus: A histopathologic study. *Arch Dermatol* 1951; 63: 727.

La gestione delle fotodermatiti da farmaci sistemici

Paolo Lisi

Riassunto. Le fotodermatiti costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie cutanee causate o aggravate dall'esposizione alle radiazioni ultraviolette (RUV) e/o alla luce visibile (fotodermatiti immunomediate, genofotodermatiti, fotodermatiti da fotosensibilità indotta, dermatiti fotoaggravate). Tra le fotodermatiti da fotosensibilità indotta esogena sono incluse le fotodermatiti da farmaci. Queste sono caratterizzate da alterazioni della cute e/o dei suoi annessi, prevalentemente localizzate alle sedi fotoesposte, non volute e inattese, causate dalla somministrazione di farmaci (sia sistemici che topici), alle dosi abitualmente impiegate, e dalla contemporanea esposizione alle RUV, sia naturali che artificiali. Sulla base dei meccanismi patogenetici vengono distinte in fototossiche e fotoallergiche. Tappe essenziali dell'iter diagnostico sono l'esame clinico (distribuzione e morfologia delle manifestazioni cliniche), l'anamnesi, le indagini strumentali (fototest, fotopatch test, indagini ematochimiche, biopsia cutanea). Ne viene proposta la gestione temporale. La prevenzione e la terapia delle fotodermatiti da farmaci sistemici sono discusse.

Parole chiave: fotodermatiti da farmaci sistemici, gestione, iter diagnostico, prevenzione, terapia.

Summary. *The management of drug-induced photodermatoses.* Photodermatoses are a heterogenous group of skin diseases caused or aggravated by exposure to ultraviolet radiations and/or visible light. They can be classified in four groups: immunologically mediated photodermatoses (previously called idiopathic photodermatoses), genophotodermatoses (or defective DNA repair disorders), chemical and drug-induced photosensitivity photodermatoses, and photoexacerbated dermatoses. Drug-induced photodermatoses are inflammations of the skin and/or its appendages, prevalently localized on sun-exposed sites, unintended and unexpected, caused by drugs applied topically or taken systemically and administered to the doses habitually used) and by contemporary exposure to natural or artificial ultraviolet light. Pathogenetically, they are divided into phototoxic or photoallergic reactions. The essential steps in evaluating a photosensitive patient are physical examination (distribution and morphology of the lesions), history, instrumental investigations (phototesting, photopatch testing, laboratory examinations, histopathology). The prevention and therapy of drug-induced photodermatoses are discussed.

Key words: drug-induced photodermatoses, management, diagnostic evaluation, prevention, therapy.

Fotodermatiti: definizione e classificazione

Le fotodermatiti costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie cutanee causate o aggravate dall'esposizione alle radiazioni ultraviolette (RUV) e/o alla luce visibile. La loro attuale classificazione ne prevede la suddivisione in quattro gruppi: le fotodermatiti immunomediate (che corrispondono a quelle che nel passato erano denominate fotodermatiti idiopatiche), i disordini da de-

ficit riparativo del DNA o genofotodermatiti, le fotodermatiti da fotosensibilità indotta e le dermatiti fotoaggravate¹⁻³. Le fotodermatiti da fotosensibilità indotta vengono poi ripartite, in rapporto all'origine degli agenti implicati, in esogene (da sostanze chimiche da contatto, da farmaci sistemici) e in endogene (da porfirine). Quelle da agenti esogeni, a loro volta, possono essere suddivise in fototossiche e fotoallergiche, sulla base dei meccanismi patogenetici (tabella I).

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

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

Parte della rassegna è stato oggetto di lettura al X Corso di aggiornamento SIdEmaST "Patologia degli annessi, Fotodermatologia e Malattie vascolari cutanee" (Viareggio, 15-19 marzo 2010).

Accettato per la pubblicazione il 18 giugno 2010.

Tabella I – *Classificazione delle fotodermatiti*¹⁻³.

Fotodermatiti immunomediate (fotodermatiti “idiopatiche”)	Eruzione polimorfa alla luce, prurito attinico, eruzione primaverile giovanile, hydroa vacciniforme, orticaria solare, dermatiti attinica cronica
Disordini da deficit riparativo del DNA (genofotodermatiti)	Xeroderma pigmentoso, sindrome di Cockayne, tricotiodistrofia, sindrome di Bloom, sindrome di Kindler, sindrome di Rothmund-Thomson
Fotodermatiti da fotosensibilità indotta:	
esogene	da sostanze chimiche da contatto, da farmaci sistemici
endogene	da porfirine [porfirie cutanee: epatiche (porfiria cutanea tarda, porfiria variegata, coproporfiria ereditaria), eritropoietiche (porfiria eritropoietica congenita, protoporfiria eritropoietica)]
Dermatiti fotoaggravate	Lupus eritematoso, dermatomiosite, eritema polimorfo, psoriasi, lichen planus, dermatite atopica, herpes simplex, pellagra, rosacea, acne volgare, mucinosi reticolata eritematosa, linfoma cutaneo T-cellulare, morbo di Darier, porocheratosi attinica superficiale disseminata, pemfigoide bolloso, pemfigo fogliaceo, pemfigo benigno familiare

Con il termine di fotodermatiti da farmaci si indicano le alterazioni della cute e/o dei suoi annessi, prevalentemente localizzate alle sedi fotosposte, non volute e inattese, causate dalla somministrazione di farmaci (sia sistemici che topici), alle dosi abitualmente impiegate, e dalla contemporanea esposizione alle RUV, sia naturali che artificiali. Si ritiene che le fotodermatiti da farmaci siano rinvenute nel 5-15% dei pazienti indagati⁴⁻⁶.

Fotodermatiti da fotosensibilità indotta

Fotodermatiti tossiche

Molto più frequenti di quelle allergiche, le fotodermatiti tossiche sono l'espressione di un danno tessutale o cellulare diretto, da ricondurre all'attivazione UV-indotta di una sostanza fototossica, con formazione di radicali ossigeno liberi, anioni superossido, radicali idrossilici e ossigeno singoletto, che possono interagire e ossidare lipidi, acidi nucleici e proteine^{7,8}.

La comparsa delle fotodermatiti tossiche è condizionata da fattori vari, quali le caratteristiche chimiche e la concentrazione del composto chimico o il dosaggio del farmaco, la quantità di RUV (spesso nel range di UVA) e alcune caratteristiche della cute come spessore dello strato corneo e quantità di melanina⁹. In quanto tali, queste fotodermatiti sono potenzialmente osservabili in tutti i soggetti.

Fotodermatiti allergiche

A differenza delle precedenti, le fotodermatiti allergiche non sono prevedibili. La loro comparsa è infatti condizionata dall'instau-

rarsi di una sensibilizzazione ritardata cellulomediata che comporta una fase afferente d'induzione e una fase efferente di elicitazione (della durata di 7-10 giorni). Ne consegue che il periodo di latenza è più lungo rispetto a quello delle fotodermatiti tossiche. Nelle fotodermatiti allergiche, inoltre, sono coinvolte soprattutto le RUV-A che trasformano la sostanza in causa in un composto immunologicamente attivo con un duplice meccanismo: attraverso la formazione di un fotoprodotto stabile che funge da aptene e che poi si lega con una proteina oppure attraverso la formazione di un composto intermedio eccitato per assorbimento di energia che viene poi ceduta e ciò favorisce il legame con una proteina carrier¹⁰.

La realizzazione delle fotodermatiti fotoallergiche è condizionata da fattori intrinseci legati alle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco, quali il basso peso molecolare (200-500 dalton), la configurazione molecolare (atomi aromatici alogenati), l'elevato coefficiente di assorbimento molecolare e, non ultima, la lipofilicità che condiziona le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche^{11,12}, ma anche da fattori estrinseci quali le variazioni della biodisponibilità, l'esposizione alla luce, il fototipo¹³.

Fotodermatiti da farmaci sistemici: gestione

Al pari di quanto si verifica in molte altre malattie cutanee, due tappe essenziali dell'iter diagnostico sono l'esame clinico e l'anamnesi che dovranno essere molto accurati. La diagnosi clinica di fotodermatiti da farmaci

sistemici in genere non pone problemi, anche se non devono essere sottovalutate alcune diagnosi differenziali e in particolare quella nei confronti delle dermatiti immunomediate e della dermatite da contatto aerotrasmissa. La diagnosi si basa sulla distribuzione delle lesioni e sulla loro morfologia (tabella II).

Distribuzione delle manifestazioni cliniche

A differenza della dermatite da contatto aerotrasmissa, nelle fotodermatiti da farmaci sistemici la distribuzione delle lesioni è simmetrica ed è delimitata alle sole aree abitualmente fotoesposte (volto, collo, scollo, superficie estensoria degli avambracci, dorso delle mani e, nelle donne, superficie estensoria delle gambe), con risparmio delle palpebre superiori, delle regioni retroauricolari, del fondo dei solchi naso-genieni, delle pieghe del collo e delle rughe quando presenti, del triangolo sottomentoniero e del cuoio capelluto. Queste ultime sedi, tuttavia, possono essere interessate quando le manifestazioni cliniche sono state a lungo trascurate e sottovalutate.

Morfologia delle manifestazioni cliniche

L'aspetto clinico delle lesioni, sicuramente meno uniforme rispetto alla loro distribuzione, è poco peculiare; ciò nonostante, può fornire utili suggerimenti per l'inquadramento patogenetico delle manifestazioni.

Nelle fotodermatiti tossiche da farmaci sistemici, infatti, le lesioni hanno morfologia piuttosto monomorfa richiamando, nella gran maggioranza dei casi, quella dell'ustione solare. Le aree coinvolte sono diffusamente eritematose, edematose (figura 1) e, nei casi più gravi, vescico-bollose ed essudanti; il paziente accusa bruciore.

Manifestazioni meno comuni di fototossicità

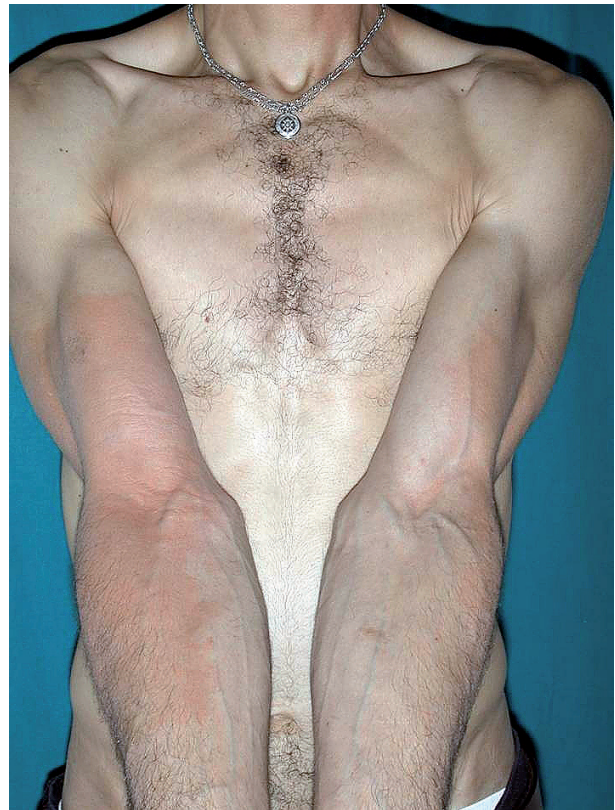


Figura 1 - Fotodermatite tossica, a tipo ustione solare, da ofloxacina.

sono:

- a) la pigmentazione grigio-bluastro della cute ma anche delle semimucose delle regioni fotoesposte, più evidente al volto (da amiodarone, clorpromazina, antidepressivi triciclici) (figura 2);
- b) la pseudoporfiria, clinicamente sovrapponibile alla porfiria cutanea tarda ma non accompagnata, salvo in pochi casi, da melanodermia della cute fotoesposta e da ipertricosi malare e non associata ad alterazioni del metabolismo delle porfirine (da naprossene, ma anche acido nalidixico, furosemide, amiodarone, dapsone);

Tabella II - *Dati clinico-anamnestici utili per la diagnosi differenziale tra fotodermatiti tossiche e fotodermatiti allergiche da farmaci sistemici.*

Dati clinico-anamnestici	Fotodermatiti tossiche	Fotodermatiti allergiche
Frequenza	Comune	Rara
Periodo di latenza	Breve	Lungo
Insorgenza	Rapida (minuti-ore)	Lenta (1-2 giorni)
Comparsa dopo la prima esposizione	Sì	No
Morfologia clinica	Piuttosto monomorfa	Variegata
Localizzazioni	Solo sedi fotoesposte	Anche sedi non fotoesposte
Sintomi soggettivi	Bruciore	Prurito
Esiti discromici brunastri	Frequenti e più intensi	Rari e meno intensi
Risoluzione	Rapida	Lenta
Patogenesi	Danno tessutale diretto	Sensibilizzazione ritardata cellulomediata

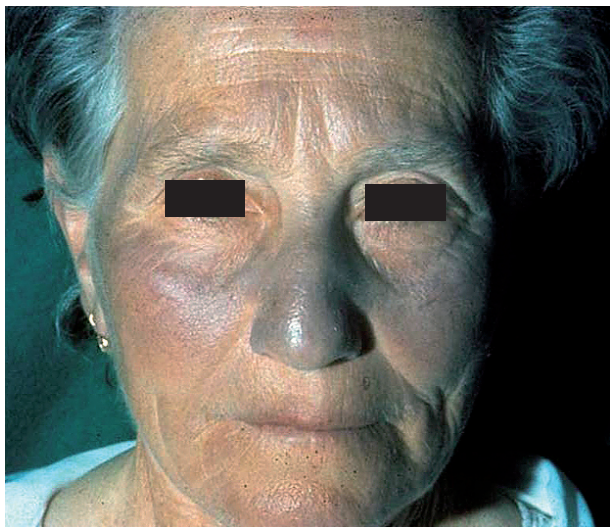


Figura 2 - Pigmentazione grigio-bluastro in corso di somministrazione di amiodarone.



Figura 3 - Fotodermatite allergica lichenoidale da idrossiclorochina.

- c) la fotonicolisi del terzo distale delle unghie, dolorabile alla compressione lieve (da tetracicline e psoraleni, ma anche da fluorochinoloni e contraccettivi orali);
- d) le eruzioni lichenoidi caratterizzate da lesioni papulo-squamose bruno-violacee, non accompagnate da coinvolgimento mucoso (da chinino, chinidina, idrossiclorochina, fenofibrato, farmaci antinfiammatori non steroidei);
- e) le teleangectasie fotodistribuite (da nifedipina, amlodipina, diltiazem)^{10,14-16}.

La morfologia clinica delle fotodermatiti al-

lergiche è più variegata rispetto a quella delle fotodermatiti tossiche oscillando dal più comune aspetto eritemato-edemato-desquamativo eczematiforme a quello lichenoidale (figura 3), dall'urticarioide al pellagroide o al lupus eritematoso-simile. Le lesioni sono in genere pruriginose e tendono ad estendersi su sedi abitualmente non fotoesposte.

Merita di essere pure ricordato (tabella II) che il periodo di latenza delle fotodermatiti allergiche è più lungo di quello delle fotodermatiti tossiche e che la loro risoluzione, dopo la sospensione del farmaco e dell'esposizione alla luce, è più lenta (a volte, 1-2 mesi). Possono residuare per mesi fotosensibilità ed esiti discromici e reticolati di tonalità brunastra, che sono più frequenti e persistenti nelle fotodermatiti tossiche e che sono da ricondurre ad aumentata produzione di melanina o a deposito del farmaco o dei suoi metabolici nella cute¹⁰.

Altre fotodermatiti debbono essere differenziate da quelle fototossiche e fotoallergiche indotte da farmaci sistemici, anche se la loro morfologia, il loro decorso temporale e l'anamnesi negativa per esposizione ad agenti esogeni per lo più consentono un facile riconoscimento. La presenza di pomfi poco pruriginosi, che compaiono pochi minuti dopo l'esposizione al sole e che risolvono in poche ore, è indicativa di orticaria solare, ma a volte anche di lupus eritematoso e di dermatomiosite in fase subclinica. L'eruzione polimorfa alla luce, invece, è caratterizzata dalla presenza di papule, placche pruriginose e, non comunemente, vescicole sulle sedi fotoesposte, che compaiono dopo alcune ore dalla fotoesposizione e che scompaiono in pochi giorni, sempre che l'esposizione al sole venga interrotta.

Anamnesi

Nella gestione delle fotodermatosi da farmaci sistemici, altrettanto essenziale è l'accurata raccolta dei dati anamnestici, con la quale si cerca di precisare: la stagione d'insorgenza delle manifestazioni; l'assunzione, sia attuale che pregressa, di potenziali fotosensibilizzanti topici e/o sistemici; la durata della fotoesposizione; la durata del periodo di latenza, cioè dell'intervallo di tempo tra l'inizio dell'esposizione al sole e la comparsa delle manifestazioni cliniche; la durata dell'eruzione cutanea dopo la sospensione del farmaco; la presenza di fotosensibilità nei famigliari; l'eventuale

coesistenza di dolori neurologici o viscerali, tipici di alcune varietà di porfiria; la coesistenza di malattie autoimmuni del tessuto connettivo o di immunocompromissione, specie se indotta da virus (HIV)^{9,17,18}.

Indagini strumentali

Sicuramente utile è l'esecuzione di alcune indagini strumentali e in particolare del fototest e del fotopatch test; meno rilevanti sono le indagini ematochimiche e la biopsia.

Fototest: trova indicazione soprattutto nelle fotodermatiti immunomediate (quali eruzione polimorfa alla luce, orticaria solare, prurigo attinica), mentre non è di aiuto nelle porfirie e nelle genofotodermatiti. Nelle fotodermatiti tossiche da farmaci sistemici, tuttavia, è stata segnalata una transitoria riduzione della dose eritemigena minima (DEM) per UVA, che si rinormalizzerebbe nelle 2 o più settimane successive alla sospensione del farmaco in causa^{19,20}. Nelle fotodermatiti allergiche, invece, la riduzione della DEM è riscontrabile solo in pochi casi.

Fotopatch test: ha sicuramente maggiore valore diagnostico. Si esegue in modo tradizionale applicando in doppio il/i farmaci sospetti

e rimuovendoli dopo 48 ore, irradiando una delle due serie con UVA alla dose di 5 J/cm² ed effettuando la lettura dopo 48 e 96 ore²¹. I farmaci da saggiare sono per lo più veicolati in vaselina alla concentrazione desunta dalla letteratura o, in mancanza di questa, alla concentrazione del 10% quando il test è effettuato con la sostanza pura o del 30% quando sono utilizzati i prodotti commerciali²².

Le reazioni fototossiche e fotoallergiche sono osservate solo sul lato irradiato e sono caratterizzate da un'intensità di risposta che, rispettivamente, diminuisce/aumenta nel tempo. Sono graduate come nell'allergia da contatto: negative, irritanti, +, ++ e ++++. Noi riteniamo, al pari di altri²³, che il fotoscratch test non potenzi la sensibilità del test e che anzi le reazioni siano di più difficile lettura perché spesso di natura irritante.

I farmaci implicati sono piuttosto numerosi: sarebbero oltre 400, ma solo alcuni di questi sono in grado di farlo con frequenza non aneddotta (tabella III). Tra le classi farmacologiche più spesso coinvolte, ricorderemo tetracicline, chinoloni, derivati sulfonamidici, antinfiammatori non steroidei e fenotiazine. Nella gran maggioranza dei casi si tratta di

Tabella III – *Eziologia delle fotodermatiti da farmaci sistemici: agenti fototossici e fotoallergici più comunemente implicati*^{1,10,15,16,24}.

Agenti fototossici		Agenti fotoallergici	
<i>Antiarritmici:</i>	amiodarone	<i>Antiarritmici:</i>	chinidina
<i>Anticancro:</i>	dacarbazina, 5-fluorouracile, metotressato, vinblastina	<i>Antimicrobici:</i>	sulfametossazolo
<i>Antidepressivi:</i>	triciclici (amitriptilina, desipramipramina)	<i>Antinfiammatori non steroidei:</i>	acido flufenamico, ketoprofene, piroxicam
<i>Antidiabetici:</i>	sulfaniluree	<i>Antifungini:</i>	griseofulvina
<i>Antinfiammatori non steroidei:</i>	celecoxib, diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, naprossene, piroxicam	<i>Antimalarici:</i>	chinino
<i>Antifungini:</i>	griseofulvina	<i>Fenotiazine:</i>	clorpromazina idrocloridrato, prometazina
<i>Antimalarici:</i>	cloroquina, idrossicloroquina	<i>Vitamine:</i>	piridossina idrocloridrato (B6)
<i>Antimicrobici chinoloni:</i>	acido nalidixico, ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina		
<i>sulfonamidici:</i>	dapsone, sulfametossazolo, sulfasalazina		
<i>tetracicline:</i>	doxiciclina, dimetilclortetraciclina, minociclina		
<i>Ansiolitici:</i>	alprazolam, clordiazepossido		
<i>Diuretici:</i>	furosemide, clorotiazide, idroclorotiazide		
<i>Psoraleni:</i>	8-metossipsoralene, 4,5',8-trimetilpsoralene		
<i>Retinoidi:</i>	acitretina, isotretinoina		

Tabella IV – Classificazione delle porfirie e fotosensibilità.

Porfirie acute	Porfirie non acute
Porfiria da deficit di acido δ -aminolevulinico-deidratasi*	Porfiria cutanea tarda* ^
Porfiria acuta intermittente*	Protoporfiria eritropoietica° ^
Porfiria variegata* ^	Porfiria eritropoietica congenita° ^
Coproporfiria ereditaria* ^	Porfiria epatoeritropoietica* ^

* porfirie epatiche; ° porfirie eritropoietiche; ^ fotosensibilità (sempre marcata in porfiria eritropoietica congenita e porfiria epatoeritropoietica)

reazioni tossiche.

Indagini ematochimiche: è opportuno eseguire un emocromo per documentare un'eventuale eosinofilia, così come studiare la funzionalità epatica (glutammato-ossalacetato transaminasi, glutammato-piruvato transaminasi, gamma glutamiltransferasi) che può risultare alterata nelle fotodermatiti da farmaci sistemici, ma anche nella porfiria cutanea tarda. E' utile dosare alcuni autoanticorpi (ANA, anti-SSA, ..) per escludere le malattie autoimmuni del connettivo e ricercare le uro- e le coproporfirine che sono aumentate in tutte le porfirie.

Le porfirie sono fotodermatiti fototossiche indotte da agenti endogeni (porfirine), che si formano durante la biosintesi dell'eme per deficit di alcuni enzimi. Non tutte le porfirine, tuttavia, sono fototossiche (tabella IV): per tale ragione, in due delle otto varianti oggi conosciute (porfiria da deficit acido δ -aminolevulinico-deidratasi e porfiria acuta intermittente) non si riscontrano manifestazioni cutanee. Queste, invece, sono osservate nelle altre porfirie, anche se la loro gravità è condizionata dal grado di fotosensibilità, che è sempre marcata nella porfiria eritropoietica congenita e nella porfiria epatoeritropoietica e che può portare a fotodistruzione dei tessuti sottostanti la cute con esiti cicatriziali gravi e mutilazioni. Nelle altre varianti si riscontrano, sulle sedi fotoesposte, fragilità cutanea, vescicole e bolle aflegmasiche, milio, cicatrici, macchie melanodermiche; i pazienti riferiscono cocione, prurito e/o dolore durante e dopo la fotoesposizione. Nella porfiria cutanea tarda si osservano pure ipertricosi (specie alla regione malare) e lesioni sclerodermiformi; nella protoporfiria eritropoietica, invece, ispessimento cereo della cute delle sedi fotoesposte, specie a livello delle nocche di mani e piedi.

Nelle forme acute, inoltre, possono comparire sintomi generali che non sono sempre di facile inquadramento e che a volte mettono a repentaglio la vita del paziente. Gli attacchi

neuroviscerali sono denunciati da dolori addominali, vomito, tachicardia, ipertensione arteriosa, mialgie, miastenia, convulsioni, paresi degli arti, paralisi, sintomi psichiatrici.

Biopsia cutanea: i reperti istopatologici delle fotodermatiti da farmaci sistemici non sono specifici (tabella V), ma nelle reazioni fototossiche prevalgono i cheratinociti necrotici, la degenerazione epidermica, l'edema del derma e gli infiltrati di linfociti e neutrofilo intorno ai vasi dilatati, mentre in quelle fotoallergiche gli aspetti più francamente spongiosi e gli infiltrati linfocitari perivasali.

L'aspetto istologico delle fotodermatiti lichenoidi da farmaci sistemici richiama quello del lichen planus, ma il numero dei cheratinociti necrotici è maggiore, la spongiosi è più marcata e nell'infiltrato dermico sono presenti eosinofili e plasmacellule. La bolla dermo-epidermica a base "festonata" della pseudoporfiria è sovrapponibile a quella della porfiria cutanea tarda e, al pari di questa, è caratterizzata da presenza di materiale PAS-positivo e diastasi-resistente e da deposito granuloso di immunoglobuline G e di C₃ alla giunzione dermo-epidermica e intorno ai vasi del derma superficiale.

In conclusione, per la gestione temporale dei pazienti con sospetta fotodermatite da farmaci sistemici proponiamo il nostro schema operativo (tabella VI) che, pur comportando al paziente 5 accessi, consente di risparmiare tempo. Il 1° accesso è dedicato all'esame clinico e alla rac-

Tabella V – Reperti istopatologici nelle fotodermatiti da farmaci sistemici.

Reperti istopatologici	Fotodermatiti tossiche allergiche
Necrosi dei cheratinociti	**
Degenerazione dell'epidermide	*
Spongiosi	**
Edema del derma	**
Infiltrati perivasali:	
linfociti	*
neutrofilo	*
macrofagi	*
istiociti	*

Tabella VI – *Gestione temporale delle fotodermatiti da farmaci sistemici.*

Accessi	Procedure
1°	Esame clinico, anamnesi
2°	Indagini ematochimiche, fototest (1ª lettura)
3°	Fototest (2ª lettura), fotopatch test
4°	Fotopatch test (1ª lettura, UVA)
5°	Fotopatch test (2ª lettura)

colta dei dati anamnestici; il 2° al prelievo delle indagini ematochimiche, all'esecuzione del fototest e alla sua prima lettura; il 3°, dopo 24 ore dal precedente, alla seconda lettura del fototest e all'applicazione in doppio dei fotopatch test; il 4°, a distanza di 48 ore dal 3°, alla prima lettura dei fotopatch test e all'irradiazione con UVA; il 5°, dopo ulteriori 48 ore, alla seconda lettura dei fotopatch test. Sarebbe opportuno un'ulteriore rivalutazione dei fotopatch test in 7ª giornata dall'applicazione per escludere possibili ma non frequenti reazioni ritardate.

Fotodermatiti da farmaci sistemici: prevenzione e terapia

La prevenzione, come in altri settori della medicina e della dermatologia allergologica in particolare, non deve essere trascurata in quanto in grado di ridimensionare, almeno in parte, la frequenza delle fotodermatiti da farmaci sistemici. A tal fine è sicuramente utile contenere la somministrazione di farmaci potenzialmente fototossici durante i mesi estivi e la contemporanea esposizione ai raggi solari, utilizzando vestiti protettivi (oggi esistono anche quelli "intelligenti") e schermi solari adeguati; è pure importante evitare i lettini abbronzanti.

La terapia, ovviamente, è condizionata dall'identificazione dell'agente eziologico. Prima di procedere alla sua rimozione, specie se il farmaco è fototossico, è opportuno verificare gli eventuali effetti positivi derivanti dalla riduzione del dosaggio e/o della durata dell'esposizione al sole, così come dalla somministrazione del farmaco nel tardo pomeriggio, se si tratta di composto con breve emivita. L'impiego topico prolungato di schermi solari e quello, per brevi periodi, di corticosteroidi, la somministrazione sistemica di antistaminici e, nei casi gravi, di corticosteroidi sono utili, indipendentemente dalla patogenesi delle manifestazioni cliniche.

Bibliografia

1. Lim HW, Hawk JLM. Evaluation of the photosensitive patient. In: Lim HW, Höningmann H, Hawk J (eds). *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare, 2007; 139.
2. Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. *Br J Dermatol* 2009; 161 (Suppl 3): 61.
3. Trakatelli M, Chralampidis S, Novakovic LB, et al. Photodermatoses with onset in the elderly. *Br J Dermatol* 2009; 161 (Suppl 3): 69.
4. Fotiades J, Soter NA, Lim HW. Results of evaluation of 203 patients for photosensitivity in a 7.3-year period. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 597.
5. Crouch RB, Foley PA, Baker CS. Analysis of patients with suspected photosensitivity referred for investigation to an Australian photodermatology clinic. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 714.
6. Wong SN, Khoo LSW. Analysis of photodermatoses seen in a predominantly Asian population at a photodermatology clinic in Singapore. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 40.
7. Gonzales E, Gonzales S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 871.
8. Hawk JLM, Lim HW. Photodermatoses. In: Bologna JL, Lorizzo JL, Rapini RP, et al (eds). *Dermatology*. London: Mosby, 2003; 1365.
9. Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1993.
10. Gould J, Mercuric M, Elmetts C. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551.
11. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25: 345.
12. Verdel BM, Souverein PC, Meyboom RHB, et al. Risk of drug-induced photosensitivity: focus on spectroscopic and molecular characteristics. *Pharmacoepid Drug Saf* 2009; 18: 602.
13. Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 262.
14. Baran R, Juhlin L. Photoonycholysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 56.
15. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 424.
16. Lim HW. Abnormal responses to ultraviolet radiation: photosensitivity induced by exogenous agents. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill, 2008; 828.
17. Sassa S. The porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 262.
18. Yashar SS, Lim HW. Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol Ther* 2003; 16: 1.
19. Elmetts C. Cutaneous phototoxicity. In: Lim H, Soter N (eds). *Clinical photomedicine*. New York: Marcel Decker, 1993; 207.
20. Gould J, Mercuric M, Elmetts C. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551.
21. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su Dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 45.
22. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209.
23. Conilleau V, Domp Martin A, Michel M, et al. Photoscratch testing in systemic drug-induced photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 62.
24. Epstein JH. Phototoxicity and photoallergy. *Sem Cut Med Surg* 1999; 18: 274.

N,N-dietil-*p*-fenilendiamina: un aptene post-moderno “di ritorno”

Maria Cristina Acciai¹, Achille Sertoli², Emilia Vanni¹, Gabriele Ermini³ e Laura Parrini¹

Riassunto. Presentiamo un caso di dermatite allergica da contatto professionale in un uomo, non atopico, che ha lavorato negli ultimi 2 anni presso l'acquedotto comunale come addetto al controllo del contenuto in cloro nell'acqua potabile, mediante un metodo colorimetrico basato sull'impiego della *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina (DPD Free Chlorine Reagent®, Hach Lange GmbH, Düsseldorf). La morfologia delle lesioni era prevalentemente di tipo eczematoso e l'esame allergodiagnostico effettuato mediante patch test evidenziava sensibilizzazione a *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina (DPD) e al reagente DPD Free Chlorine® fornito dal lavoratore e veicolato allo 0,5% e al 2,5% in vaselina. I sintomi clinici sono completamente regrediti quando, a seguito del cambio di mansione, è cessato ogni contatto con il reagente. DPD, che appartiene agli sviluppatori di colore, nel secolo scorso è stato causa di noto e frequente rischio professionale nell'industria fotografica e cinematografica. Attualmente il metodo colorimetrico mediante DPD è utilizzato per svelare la presenza di cloro e misurarne la concentrazione nell'acqua potabile e nelle farine, così come per monitorare la concentrazione del cloro nelle piscine e nelle acque destinate all'allevamento di pesci e molluschi.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto professionale, *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina, cloro, acqua potabile, sviluppatori di colore.

Summary. *N,N*-diethyl-*p*-phenylendiamine: a post-modern comeback hapten. We present a case of occupational allergic contact dermatitis in a non-atopic male who has worked in the last 2 years in the municipal waterworks as a technician employed in checking the chlorine content in drinking water. The reagent used is based on *N,N*-diethyl-*p*-phenylendiamine (DPD Free Chlorine Reagent®, Hach Lange GmbH, Düsseldorf). The prevailing clinical morphology of the lesions was eczematous and the patch tests showed contact sensitization to *N,N*-diethyl-*p*-phenylendiamine and to DPD Free Chlorine Reagent® 0.5% and 2.5% in petrolatum. The clinical symptoms cleared up when direct contact with the reagent was avoided as a result of the change of duty. In the last century DPD (belonging to the colour developers) was the cause of well-known and frequent occupational risk in photography and in the film industry. Currently colorimetric method by means of DPD is used in order to reveal the presence of chlorine and to measure its concentration in drinking water and flours as well as to monitor the concentration of chlorine in swimming pools and in water for fish and mollusks breeding.

Key words: occupational allergic contact dermatitis, *N,N*-diethyl-*p*-phenylendiamine, chlorine, drinking water, colour developers.

Introduzione

N,N-dietil-*p*-fenilendiamina (DPD, CAS 93-05-0) ed il suo derivato clorurato, *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina monoidrocloruro o CD1 (CAS 2198-58-5), sono citati in letteratura, per quasi tutto il secondo cinquantennio del secolo passato, insieme agli altri sviluppatori di colore, come causa di sensibilizzazione per contatto e

quindi di dermatite allergica da contatto (DAC) professionale, spesso con caratteri clinici ed istologici sovrapponibili a quelli del lichen planus, negli addetti allo sviluppo fotografico. Prima l'automazione ed il ciclo chiuso per lo sviluppo delle pellicole, successivamente la tecnologia digitale hanno notevolmente diminuito il rischio circoscrivendolo a pochi tecnici e amatori. Di conseguenza sono scomparse dalla

¹INAIL, Direzione regionale Toscana, Sovrintendenza medica regionale, Centro polidiagnostico, Firenze; ²Dipartimento di Scienze dermatologiche, Scuola di specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università di Firenze; ³Responsabile Divisione Diagnostica DIAGENT, FIRMA S.p.A., Firenze.

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

Accettato per la pubblicazione il 28 agosto 2010.

letteratura dermatologica le segnalazioni relative a DAC causate da queste amine aromatiche. Attualmente il metodo colorimetrico mediante DPD è utilizzato per svelare la presenza di cloro e misurarne la concentrazione nell'acqua potabile e nelle farine, così come per monitorare la concentrazione del cloro nelle piscine e nelle acque destinate all'allevamento di pesci e molluschi.

Per tale motivo abbiamo ritenuto opportuno segnalare il caso in oggetto, relativo ad un impiego attuale e meno noto di DPD.

Caso clinico

Marco G. di 39 anni, non atopico, da circa 2 anni lavora presso l'acquedotto comunale come tecnico addetto al controllo del contenuto in cloro nell'acqua potabile degli impianti periferici (depositi e fontane). Per questa mansione aggiunge ad un campione di 10 ml di acqua, raccolta in apposita provetta, una bustina di reagente in polvere commercializzato come DPD Free Chlorine Reagent® (Hach Lange GmbH, Düsseldorf), contenente oltre al veicolo (potassio idrogeno citrato, sodio fosfato bibasico, sale bisodico diidrato dell'acido etilendinitrototetracetico) una concentrazione variabile dall'1% al 5% di DPD. Questa sostanza in presenza di cloro, che ne determina l'ossidazione, conferisce all'acqua una colorazione rossa, la cui intensità, valutata mediante un colorimetro portatile, è proporzionale alla concentrazione dell'alogeno nell'acqua potabile. Questa operazione viene ripetuta da Marco decine di volte per turno di lavoro, fino a 30 volte al giorno, senza utilizzo di dispositivi di protezione individuale.

Dopo circa 1 anno di attività è comparsa una dermatite pruriginosa, localizzata inizialmente

in sede palpebrale e successivamente al dorso della mani, alla superficie interna delle cosce e alle gambe. Dopo qualche settimana di allontanamento dal lavoro ed in assenza di terapia è stata documentata l'attenuazione fino alla quasi completa scomparsa delle lesioni, con permanenza di esiti brunastri al dorso delle mani e alle cosce. Di contro, alla ripresa del lavoro si è verificata la riacutizzazione della soggettività ed obiettività cliniche (test arresto/ripresa positivo).

A seguito di segnalazione da parte del medico competente aziendale, Marco è giunto al Centro polidagnostico INAIL di Firenze dove, all'atto della visita dermatologica, si osservavano eritema palpebrale e orbitale

m, associato a lieve edema ed intensa desquamazione pitiriasiforme, chiazze eritemato-papulose ed eritemato-crostose al dorso delle mani, papule isolate alla regione crurale e alla superficie interna delle cosce.

In base ai dati anamnestici e clinici, è stato eseguito un esame allergodiagnostico mediante patch test con la serie standard SIDAPA 2005 integrata e con cocamidopropilbetaina 1%, acido etilendiaminotetracetico 1%, *Dermatophagoydes* mix 10%, DPD alle concentrazioni di 0,25%, 0,5% e 1% in vaselina. Inoltre il paziente ha fornito, su richiesta, campioni del DPD Free Chlorine Reagent® (Hach Lange GmbH, Düsseldorf) che sono stati inviati alla ditta FIRMA S.p.A. di Firenze per la preparazione del materiale aptenico alle concentrazioni dello 0,5% e 2,5% in vaselina. L'esame è stato eseguito in tempi successivi, con controlli anche a 7 giorni dall'apposizione¹; le reazioni giudicate positive sono riportate nella tabella I.

Nel corso dell'esecuzione del patch test con DPD e con il reagente DPD Free Chlorine Reagent® è stata documentata la riacutizzazione delle lesioni in sede palpebrale.

Tabella I – Reazioni positive al patch test.

Allergeni	Concentrazione e veicolo	Reazioni positive
DPD Free Chlorine Reagent®	0,5% vaselina	++
DPD Free Chlorine Reagent®	2,5% vaselina	++
N,N-Dietil-p-fenilendiamina	0,25% vaselina	++
N,N-Dietil-p-fenilendiamina	0,5% vaselina	++
N,N-Dietil-p-fenilendiamina	1% vaselina	++
<i>Dermatophagoydes</i> mix	10% vaselina	++
Cocamidopropilbetaina	1% acqua	++
Dimetilaminopropilamina	1% acqua	++

Per questo ed in accordo con l'anamnesi e l'evoluzione della DAC in rapporto ai contatti lavorativi, alle reazioni positive a DPD e DPD Free Chlorine Reagent® è stata attribuita rilevanza clinica attuale primaria professionale certa.

Sulla base dei risultati ottenuti il caso è stato concluso con la diagnosi di DAC professionale da DPD, tabellata alla voce 34/02 della Tabella delle Malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura vigente al momento della trattazione del caso. Marco alla ripresa del lavoro è stato adibito ad altra mansione (addetto agli impianti di depurazione) che, escludendo qualunque tipo di contatto con reagenti chimici, ha consentito la completa guarigione.

Discussione

Nel nostro caso è stato documentato come responsabile della DAC il reagente DPD Free Chlorine Reagent® e l'ammina aromatica DPD suo principio attivo (figura 1). Questo ed il suo derivato clorurato noto come CD1 (figura 2), sono stati molto impiegati negli ultimi decenni del secolo scorso, insieme ad altre amine aromatiche CD2, CD3, CD4, CD6 e TSS, come sviluppatori di colori delle pellicole fotografiche e cinematografiche. Di conseguenza in quegli anni sono state numerose le segnalazioni di DAC professionali negli addetti allo sviluppo, attribuite al contatto ed all'inalazione di queste amine²⁻⁸. Di queste DAC ne è stata descritta una variante clinica con papule lichenoidi, sovrapponibile anche sul piano istologico al lichen planus⁹⁻¹¹.

Nel nostro paziente abbiamo avuto modo di osservare, in occasione dei numerosi controlli effettuati, anche la presenza di lesioni papulose al dorso delle mani e delle cosce, assimilabili a quelle lichenoidi sopra menzionate. L'impegno della sede palpebrale e la diffusione delle lesioni ad altre zone, non in presumibile contatto diretto con il reagente, fanno supporre che contatti anche di tipo "airborne" siano stati responsabili della sensibilizzazione e delle sue successive manifestazioni. E' opportuno porre l'attenzione sul fatto che la sintomatologia è insorta appena dopo un anno dall'inizio dell'esposizione lavorativa al reagente, come spesso avviene quando la mansione comporta contatti con sostanze del gruppo "para" che hanno un notevole poten-

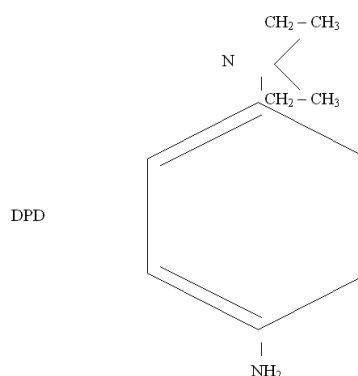


Figura 1 - *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina, $H_2N-C_6H_4-N(CH_2-CH_3)_2$, CAS 93-05-0, MW 164,25.

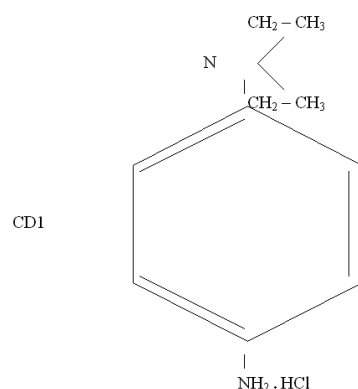


Figura 2 - *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina monoidrocloruro, $NH_2-C_6H_4-N(CH_2-CH_3)_2 \cdot HCl$, CAS 2198-58-5, MW 200,71.

ziale sensibilizzante. Va segnalato inoltre che anche nel nostro caso non sono state dimostrate reazioni crociate con altre sostanze del gruppo "para" presenti nella serie SIDAPA integrata, evenienza già documentata come frequente per gli sviluppatori di colore⁶.

La reazione positiva a *Dermatophagoydes mix* è da considerare espressione di una diatesi atopica, che peraltro non risultava all'anamnesi, mentre quelle al tensioattivo cocamidopropilbetaina ed al suo precursore dimetilaminopropilamina, ambedue amine alifatiche, sono concomitanti, sicuramente non crociate, ma espressione di polisensibilizzazione (contatti con saponi, detersivi, etc) con rilevanza anamnestic non professionale interferente (aggravante) probabile.

L'utilizzo di DPD nei metodi colorimetrici per il monitoraggio del cloro rende di nuovo attuale questo aptene e pone l'attenzione sulla necessità di valutare questo specifico rischio nel personale addetto.

Bibliografia

1. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su dermatiti da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 45.
2. Cronin E. Contact dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980.
3. Fregert S. Manual of contact dermatitis. 2nd ed. Copenhagen: Munksgard, 1981.
4. Rietschel RL, Fowler JF jr. Fisher's contact dermatitis. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
5. Hansson C, Ahlfors S, Bergendorff O. Concomitant contact dermatitis due to textile dyes and colour film developers can be explained by the formation of the same hapten. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 27.
6. Kanerva L, Elsner D, Wahlberg JE, et al. (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
7. Frosch PC, Menné T, Lepoittevin J-P. Contact Dermatitis. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006.
8. De Groot AC. Patch testing: test concentrations and vehicles for 4350 chemicals. 3rd ed. The Netherlands: Acdegroot Publishing, 2008
9. Scarpa C. Recenti acquisizioni etiologiche. In: Scolari EG (ed). Allergia ed aggressione diretta nell'eczema professionale. Torino: Minerva Medica, 1965.
10. Meneghini CL. Lichenoid contact dermatitis. *Contact Dermatitis Newsletter* 1971; 9: 194.
11. Sertoli A, Lombardi P, Spallanzani P, et al. Lichen planus e sensibilità ad apteni del gruppo "para". *G Ital Dermatol Venereol* 1982; 6: 377.

Dermatite allergica da contatto dei piedi: efficacia terapeutica di calzari barriera

Monica Corazza, Oriele Sarno, Federica Baldo, Anna Elisabetta Zannoni e Anna Virgili

Riassunto. La dermatite allergica da contatto (DAC) dei piedi è causata principalmente da allergeni presenti nelle calzature. Il trattamento ideale, che consisterebbe nell'allontanamento degli allergeni causali, non è sempre possibile. Nel presente studio viene valutata l'efficacia di calzari costituiti da tessuto bio-ingegneristico come presidio terapeutico in pazienti affetti da DAC da calzature. Il tessuto costituente i calzari, Uretex (Microair® Barrier), è un tessuto tri-strato composto da una maglia in microfibra di poliestere, con strato interno costituito da una membrana microporosa che funge da barriera fisica per allergeni ed irritanti. Sono stati arruolati 10 pazienti che hanno indossato i calzari per 8 settimane. Il quadro clinico e la sintomatologia soggettiva sono stati valutati all'arruolamento e durante le visite di controllo mediante la scala VAS (Visual Analogic Scale). Al termine dello studio il 90% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento dello score e dell'obiettività clinica. I calzari barriera, se indossati regolarmente, rappresentano una valida opzione terapeutica nella DAC dei piedi.

Parole chiave: eczema dei piedi, allergeni delle calzature, tessuto tecnologico, calzari barriera.

Summary. *Efficacy of new barrier socks in the treatment of foot allergic contact dermatitis.* Foot allergic contact dermatitis (ACD) is a common dermatological disease which negatively influences the quality of life. The ideal treatment of ACD is the removal of contact with the allergens. However, avoiding a specific shoe allergen is often very difficult since there is scarce information about all the materials present in shoes. We have studied the efficiency of allergen-proof fabric barrier socks in a selected group of patients affected by ACD to footwear allergens. Textile engineering has recently developed socks made of a technologic Uretex fabric (Microair® Barrier), a three-layer fabric made of a polyester microfibre, with an internal layer made of a microporous membrane designed to guarantee a physical barrier to allergens and irritants and high perspirability. We enrolled 10 patients affected by foot ACD and asked them to wear their own shoes only in association with the Microair® Barrier socks for a period of 8 weeks. Assessment of clinical severity was performed at the enrolment examination and at each further control (first control after 4 weeks, second and last after 8 weeks) through the decimal visual analogic scale (VAS). Investigators asked patients to quantify separately, from 0 to 10, itch, soreness/pain, and inability to walk due to foot eczema. A total final score was obtained adding each numeric parameter. Photographs of lesions were taken at the enrolment and during follow-up in the same environmental conditions. The use of the protective socks determined both a clinical and a subjective improvement. Regarding symptoms, after 8 weeks patients referred a reduction of itch in 90% and a decrease of pain in 71%, while 58% reported an improvement in their ability to walk. At the end of the study patients were asked to express their personal opinion about their difficulties in following the protocol: 20% (2/10) patients declared that it was difficult to always wear the barrier socks for social reasons and/or for the scarce comfort of these socks; the other patients declared that following the protocol scarcely influenced their personal habits and therefore that it was easy to follow the protocol. Previous studies have shown improvement in skin lesions in eczematous diseases (atopic dermatitis, ACD) after use of barrier textiles. After 2 months of treatment good clinical results were obtained showing improvement of symptoms, rapid skin regeneration and recovery from foot eczema. The best results were observed in the patients who strictly followed the protocol wearing these therapeutical devices every time they wore shoes. The investigated allergen-proof, breathable barrier socks, worn during daily activities, seem to be a promising new, efficient steroid-sparing therapy in the treatment of foot eczema.

Key words: foot eczema, shoe allergens, technologic fabric, barrier socks.

Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Ferrara.

Dot.ssa Monica Corazza, Sezione di Dermatologia, Università di Ferrara, Via Savonarola 9, 44100 Ferrara (e-mail: czm@unife.it).

Conflitto d'interessi: gli autori negano conflitti d'interesse. Lo studio non è stato finanziato dalla ditta AL.PRE.TEC. S.r.l. (San Donà di Piave, VE), che gentilmente ha fornito i calzari.

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

Accettato per la pubblicazione il 5 agosto 2010.

Introduzione

La prevalenza della dermatite allergica da contatto (DAC) da calzature varia da 3 a 24,2%^{1,2}. Colpisce entrambi i sessi e tutti i gruppi d'età, compresi i bambini. I più comuni allergeni delle calzature sono bicromato di potassio, resina *p-ter*-butilfenolformaldeidica, i componenti della gomma ed i coloranti derivanti dalla colorazione delle pelli e dalla lavorazione della gomma. Nonostante che nichel solfato possa essere presente nelle fibbie e nelle borchie, non può essere considerato un vero e proprio allergene delle calzature¹⁻⁸.

L'ambiente caldo-umido all'interno delle scarpe rappresenta il clima ideale per lo sviluppo della DAC, favorendo sia la disseminazione che l'assorbimento dell'allergene. Il trattamento ideale per la DAC è rappresentato dall'allontanamento dell'allergene che, però, può essere difficile da attuare nelle DAC dei piedi per motivi sociali, ambientali o professionali (necessità di indossare scarpe antinfortunistiche o uniformi).

Recentemente l'ingegneria tessile ha sviluppato calzari realizzati con Uretex (Microair® Barrier), un tessuto tri-strato che è composto da 2 strati esterni in poliestere e uno strato interno costituito da una membrana microporosa. Questa membrana fungerebbe da barriera fisica per allergeni e irritanti garantendo la totale impermeabilità a liquidi, ioni e gas e consentirebbe un'elevata capacità traspirante (velocità di trasmissione del vapore acqueo: 1062 g/m² in 24 h)⁹.

Nel presente studio abbiamo valutato l'efficacia del dispositivo sopradescritto in un gruppo selezionato di pazienti affetti da DAC da calzature.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 10 pazienti con DAC dei piedi, selezionati secondo i seguenti criteri:

1) presenza di dermatite eczematosa acuta, subacuta o cronica di grado clinico severo, responsabile di sintomatologia invalidante per il paziente;

2) positività ad allergeni delle calzature, riscontrata dopo esecuzione del patch test. Le positività erano tutte giudicate rilevanti per la patologia in atto e quindi responsabili delle

manifestazioni;

3) test arresto-ripresa positivo con miglioramento del quadro clinico dopo sospensione dell'utilizzo della calzatura e recidiva della DAC al riutilizzo della stessa.

Sono stati valutati i seguenti parametri: età, sesso, professione, durata della dermatite, sintomi e sede del piede interessata.

I pazienti sono stati invitati a calzare le proprie scarpe dopo aver indossato i calzari Microair® Barrier per 8 settimane e a non applicare farmaci topici, eccetto emollienti.

Al momento del reclutamento e ai controlli successivi (primo controllo a 4 settimane, secondo e ultimo a 8 settimane) due dermatologi hanno eseguito la valutazione della gravità clinica mediante la scala decimale VAS (Visual Analogic Scale). Gli autori hanno chiesto ai pazienti di attribuire a ciascun sintomo (prurito, bruciore/dolore, impotenza funzionale, cioè difficoltà alla deambulazione e/o difficoltà a mantenere la posizione eretta per periodi prolungati) un valore compreso tra 0 e 10. Sommando i 3 valori si è ottenuto, per ciascun paziente, un punteggio finale indice dell'entità della sintomatologia (il massimo punteggio ottenibile era pari a 30). Si è proceduto all'acquisizione di documentazione fotografica al reclutamento e ai controlli successivi nelle medesime condizioni ambientali.

Risultati

I 10 pazienti erano tutti di sesso femminile ed affetti da DAC dei piedi; l'età media era di 45 anni (range 13-62 anni) (tabella I). Sette delle 10 pazienti erano affette da eczema cronico; il dorso dei piedi era sempre interessato dalle lesioni. Le pazienti non erano atopiche e non erano affette da altre dermatosi che potessero coinvolgere i piedi. La durata media della malattia era di 63,7 mesi (3-360 mesi).

Nove pazienti erano polisensibilizzate; una paziente era allergica esclusivamente a bicromato di potassio. Gli allergeni risultati positivi erano bicromato di potassio (8 su 10 pazienti), nichel solfato (6 pazienti), cobaltocloruro (5 pazienti), colofonia (2 pazienti), resina *p-ter*-butilfenolformaideidica (2 pazienti), disperso blu 124 (1 paziente), tiurami mix (1 paziente) (tabella I). Tutte le pazienti erano appena state sottoposte a patch test

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti arruolati.

Pazienti	Eta'	Localizzazioni	Manifestazioni della DAC	Durata (mesi)	Patch test positivi
1	62	dorso, pianta, spazi interdigitali	cronico	60	potassio bicromato 0,5% resina <i>p-ter</i> -butilfenolformaldeidica 1% disperso blu 124 1%
2	40	dorso, lato interno, tallone	cronico	4	potassio bicromato 0,5% cobalto cloruro 1%
3	37	dorso, pianta	cronico	360	potassio bicromato 0,5% tiurami mix 1% nichel solfato 5% cobalto cloruro 1%
4	59	dorso	cronico	12	potassio bicromato 0,5% colofonia 20%
5	41	dorso	subacuto	156	potassio bicromato 0,5% nichel solfato 5% cobalto cloruro 1%
6	59	dorso	acuto	6	potassio bicromato 0,5% colofonia 20% nichel solfato 5% cobalto cloruro 1%
7	13	dorso, dita	acuto	12	potassio bicromato 0,5%
8	52	dorso, dita	cronico	18	potassio bicromato 0,5% nichel solfato 5%
9	48	dorso, dita	cronico	6	nichel solfato 5% cobalto cloruro 1% resina <i>p-ter</i> -butilfenolformaldeidica 1%
10	37	dorso, lati	cronico	3	nichel solfato 5% benzocaina 5% balsamo del Perù 25%

al momento del reclutamento e non erano a conoscenza della loro allergia al momento dell'indagine. Pertanto, nessuna precauzione era stata messa in atto nel tentativo di evitare l'allergene.

Per quanto riguarda la sintomatologia, dopo 8 settimane, 9 su 10 pazienti (90%) hanno riferito riduzione del prurito, 5 su 7 (71%) hanno riportato riduzione del bruciore e 4 su 7 (57%) hanno riscontrato miglioramento della deambulazione.

Confrontando lo score clinico totale, rilevato al tempo S0, ottenuto sommando i punteggi di tutti i pazienti, con lo score alla fine della quarta settimana (S4), si è osservata una riduzione da 167 a 80, con un calo del 52% e una riduzione dello score medio da 17 a 8 (figura 1). All'ultimo controllo (S8), lo score totale dei sintomi era sceso da 167 a 90 (S8), con un calo del 46%.

Alla fine dello studio, pertanto, si è osservato un peggioramento dello score totale (90) rispetto a quello registrato a S4 (80). Questa

perdita di efficacia è stata attribuita al fatto che 2 pazienti (numero 5 e 7) avevano riferito una scarsa aderenza al protocollo dopo il primo mese, manifestando un evidente peggioramento. Sei pazienti avevano continuato a registrare un miglioramento dei sintomi; 2 pazienti (numero 2 e 3) presentavano stazionarietà clinica.

Per quanto riguarda la valutazione dell'obiettività, il confronto delle immagini fotografiche ha documentato un miglioramento delle lesioni eczematose in 8 pazienti su 10 (figura 2).

Otto pazienti su 10 hanno dichiarato di essere soddisfatte della terapia; le altre 2 pazienti hanno riferito scarsa efficacia.

Alla fine dello studio abbiamo chiesto alle pazienti di esprimere un giudizio personale sulle difficoltà nell'attenersi al protocollo: 2 pazienti su 10 avevano riscontrato difficoltà nell'indossare sempre il calzare barriera, principalmente per ragioni sociali e/o per scarso comfort dei calzari.

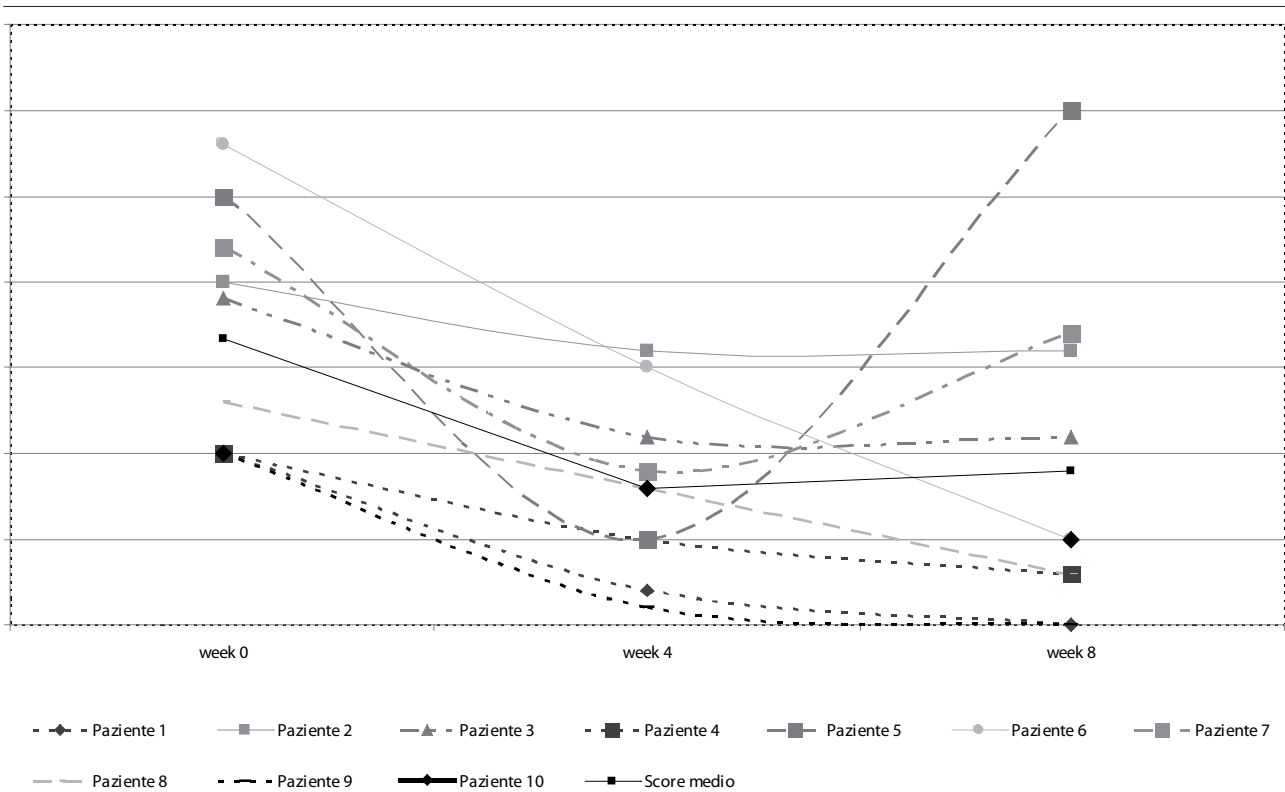


Figura 1 - Variazioni dei sintomi valutate mediante VAS (Visual Analogic Scale) nei 10 pazienti nel corso dello studio e VAS medio.



Figura 2 - Aspetti clinici al tempo 0 (S0) ed all'ottava settimana (S8), termine dello studio.

Discussione

La DAC dei piedi è una dermatosi comune che può avere un'eziologia sia extraprofessionale (normali calzature, scarpe ortopediche, protesi) che professionale (scarpe antinfortunistiche, uniformi). Tale patologia influenza negativamente la qualità di vita dei pazienti e comporta ripercussioni economiche rilevanti per i costi di procedure diagnostiche e terapeutiche e per la perdita di giorni lavorativi⁹. La DAC dei piedi è tipicamente simmetrica e coinvolge i siti di contatto con la punta, la suola e le parti superiori e laterali delle scarpe. Tuttavia, nelle forme croniche il pattern specifico può mancare.

I patch test con la serie standard e quella per calzature si sono mostrati in grado di identificare la maggior parte degli allergeni delle calzature. Tuttavia, in caso di sospetta DAC da allergeni non presenti nelle serie standard, come ad esempio dimetil fumarato, è necessario ricorrere a serie integrative speciali, contenenti specifici allergeni utilizzati nella

manifattura delle calzature, ed eventualmente testare anche frammenti delle scarpe del paziente^{1,3,10}.

Una volta posta la diagnosi, non è sempre facile evitare l'allergene delle calzature poiché vi è scarsa informazione sui materiali presenti e talora si è obbligati ad indossare calzature antinfortunistiche, uniformi o dispositivi ortopedici anche se questi sono fonti di allergeni.

Precedenti studi hanno evidenziato un miglioramento delle lesioni nelle patologie eczematose (dermatite atopica, dermatite da contatto irritante, DAC) dopo l'uso di tessuti barriera^{11,12}. Nello studio presentato è stata valutata l'efficacia dei nuovi calzari in tessuto anti-allergenico Uretex (Microair® Barrier) in pazienti sensibilizzati ad allergeni delle calzature. Il meccanismo d'azione ipotizzato è quello della barriera fisica per gli allergeni. Dopo 2 mesi di terapia sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con miglioramento dei sintomi, riepitelizzazione delle lesioni escoriate e attenuazione degli aspetti infiammatori dell'eczema dei piedi. I migliori risultati sono stati osservati nei pazienti che hanno aderito in maniera rigorosa al protocollo, indossando sempre i calzari con le scarpe. Ciò nonostante, poiché il nostro studio ha coinvolto un gruppo ristretto di pazienti in assenza di un gruppo di controllo, saranno necessari studi controllati con popolazioni più ampie per meglio valutare l'efficacia di questi calzari.

In conclusione, i calzari anti-allergenici in tessuto traspirante Microair® Barrier, se indossati regolarmente durante le attività

quotidiane, sembrano essere un promettente ausilio nel trattamento dell'eczema dei piedi, in grado di ridurre anche il ricorso ai corticosteroidi topici.

Bibliografia

1. Nardelli A, Taveirne M, Drieghe J, et al. The relation between the localization of foot dermatitis and the causative allergens in shoes: a 13-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 201.
2. Chowdhuri S, Ghosh S. Epidemio-allergological study in 155 cases of footwear dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 319.
3. Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Pas HH, et al. Contact allergens in shoe leather among patients with foot eczema. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 145.
4. Rani Z, Hussain I, Haroon TS. Common allergens in shoe dermatitis: our experience in Lahore, Pakistan. *Int J Dermatol* 2003; 42: 605.
5. Trattner A, Farchi Y, David M. Shoe contact dermatitis in Israel. *Am J Contact Dermatitis* 2003; 14: 12.
6. Holden CR, Gawkrödger DJ. 10 years' experience of patch testing with a shoe series in 230 patients: which allergens are important? *Contact Dermatitis* 2005; 53: 37.
7. Oztas P, Polat M, Cinar L, et al. Shoe dermatitis from para-tertiary butylphenol formaldehyde. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 294.
8. Warshaw EM, Schram SE, Belsito DV, et al. Shoe allergens: retrospective analysis of cross-sectional data from the north American contact dermatitis group, 2001-2004. *Dermatitis* 2007; 18: 191.
9. Borghesan F, Bellotti M. Use of new "barrier socks" in contact allergic dermatitis. *Eur Ann All Clin Immunol* 2007; 39: 202.
10. Giménez-Arnau A, Silvestre JF, Mercader P, et al. Shoe contact dermatitis from dimethyl fumarate: clinical manifestations, patch test results, chemical analysis, and source of exposure. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 249.
11. Kinaciyan T, Weiss S, Zbyszewski A, et al. Efficacy of a new barrier glove in the treatment of chronic hand eczema. *Atti del XXVIII Congresso EAACI*, 6-10 giugno 2009, Varsavia.
12. Kinaciyan T, Weiss S, Zbyszewski A, et al. Efficacy of a new barrier glove in the prophylaxis of chronic hand eczema. *Atti del XXIX Congresso EAACI*, 5-9 giugno 2010, Londra.

Congressi

15-18 settembre 2010

10th Congress of the European Society of Contact Dermatitis 31^e Cours d'Actualisation en Dermatologie 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

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 S.r.L.

Via G. Quagliarielli, 27, 80131 Napoli

tel: 08119578490; fax: 08119578071

e-mail: info@centercongressi.com

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

21 gennaio 2011

Update in tema di Dermatologia allergologica nell'adulto e in età pediatrica

Roma, Aurelia Convention Centre & Expo

(nell'ambito delle XIX Giornate di Dermatologia Clinica, 20-22 gennaio 2011)

Presidente: Stefano Calvieri)

Coordinatore: Dr.ssa Teresa Grieco

Segreteria organizzativa: XS events S.r.L.

Via dell'Astronomia 18, 00144 Roma

tel: 0645555591; fax: 0645555156

e-mail: congressi@xsevents.it

www.dermatologiaclinica.it

14-18 marzo 2011

XI Corso residenziale di aggiornamento per Specializzandi in Dermatologia e venereologia e per Dermatologi (SIDeMaST)

Malattie cutanee ad alto impatto sociale

Viareggio (LU)

Presidente: Gino Antonio Vena

Coordinatori: Gianni Angelini, Aurora Parodi

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

Pizza Uomobono 30, 56126 Pisa

tel: 050598808/541402

e-mail: dermo2011@aicgroup.it

31 marzo-2 aprile 2011

Congresso Nazionale di Scienze Dermatologiche Sorrento (NA), Hilton Sorrento Palace

Presidente: Fabio Ayala

Segreteria organizzativa: SGC Congressi,

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

tel: 0818154619; fax: 0815044177

e-mail: info@sgccongressi.it

www.sgccongressi.it

EDITRICE



Illustrazione

ILLUSTRAZIONE
E
SERVIZI PER
L'EDITORIA
NATURALISTICA
E
SCIENTIFICA



MONTE MERU S.R.L. WWW.MONTEMERU.IT



linea Idrovel

*la risposta ai problemi
della secchezza cutanea*

Idrovel crema
Crema emolliente e protettiva.

Idrovel viso
Crema idratante ad azione antiossidante.

Idrovel forte
Crema emolliente ad azione intensiva.

Idrovel 40
Crema emolliente ad azione cheratoregolatrice.

Idrovel bagno
Olio da bagno emolliente e protettivo.

Idrovel lenitivo
Emulsione fluida emolliente e rinfrescante.



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

