

Annali italiani di Dermatologia allergologica

clinica e sperimentale

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

ANNO 64, NUMERO 3, SETTEMBRE-DICEMBRE 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
nel dicembre 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

Contenuto

Rassegne

- Fotoallergia da contatto sistemico: revisione della letteratura
Paolo Romita, Annarita Antelmi, Michelangelo Vestita, Alessandra Ferrari e Caterina Foti » 60

Lavori originali

- Dermatite allergica da contatto professionale da resine epossidiche
Stefania Paolino, Rosella Gallo e Aurora Parodi » 64
- Analisi bioinformatica della suscettibilità genetica HLA-linked a malattie immunoallergiche: il software MotiFinder
Fabrizio Guarneri e Biagio Guarneri » 69

Casi clinici in breve

- Dermatite da contatto linfomatoide da profumi
Cataldo Patrino, Fabio Ayala, Emanuela Fiammenghi, Donata Martellotta e Nicola Balato » 76

Proposte terapeutiche

- Ciclosporina A nella sindrome di Lyell associata ad altre condizioni morbose
Sara Poggiali, Stefania Mei, Laura Lazzeri, Antonietta Molinu e Maria Laura Flori » 78
- Valutazione dell'efficacia di un'emulsione con attività emolliente e lenitiva per il trattamento della cute xerotica
Cataldo Patrino, Dario Bianca, Nicola Balato e Fabio Ayala » 83

- Indice degli autori ed indice analitico del volume 64 (2010)** » 87

Contents

Reviews

- Systemic photoallergic contact dermatitis
Paolo Romita, Annarita Antelmi, Michelangelo Vestita, Alessandra Ferrari and Caterina Foti » 60

Original articles

- Allergic contact dermatitis from epoxy resins
Stefania Paolino, Rosella Gallo and Aurora Parodi » 64

- Bioinformatic analysis of HLA-linked genetic susceptibility to immunoallergic disease:
 the MotiFinder software
Fabrizio Guarneri and Biagio Guarneri » 69

Case reports

- Lymphomatoid contact dermatitis from fragrances
*Cataldo Patruno, Fabio Ayala, Emanuela Fiammenghi, Donata Martellotta and
 Nicola Balato* » 76

Therapeutics

- Cyclosporine A treatment for Lyell's syndrome associated with comorbidities
Sara Poggiali, Stefania Mei, Laura Lazzeri, Antonietta Molinu and Maria Laura Flori » 78

- A study to evaluate the efficacy of a moisturizing and lenitive emulsion for the treatment
 of xerotic skin
Cataldo Patruno, Dario Bianca, Nicola Balato and Fabio Ayala » 83

- Author index and subjects index of volume 64 (2010)** » 87

Fotoallergia da contatto sistemico: revisione della letteratura

Paolo Romita, Annarita Antelmi, Michelangelo Vestita, Alessandra Ferrari e Caterina Foti

Riassunto. La fotodermatite è una reazione cutanea dovuta all'interazione fra luce e sostanze chimiche che giungono a livello cutaneo per via topica o via sistemica. A seconda del meccanismo patogenetico si distinguono reazioni fototossiche e fotoallergiche. Le prime non hanno base immunitaria, ma sono causate dall'esposizione della cute a sostanze fototossiche e ad energia fotonica. Le seconde hanno un'incidenza più bassa in quanto causate dalla reattività immunitaria di tipo IV e dalla concomitanza di più fattori patogenetici. In particolare, la fotodermatite allergica da contatto insorge in seguito all'applicazione topica cutanea di prodotti fotosensibilizzanti e successiva esposizione solare. In rari casi alcuni pazienti possono sviluppare reazioni fotoallergiche da contatto sistemico in seguito all'assunzione per via generale o all'assorbimento percutaneo di sostanze analoghe o affini verso le quali si erano precedentemente sensibilizzati. La fotoallergia da contatto sistemico è raramente riportata in quanto l'iter diagnostico si avvale di metodologie invasive di difficile attuazione. Questa rassegna si pone lo scopo di inquadrare le caratteristiche che possono indirizzare verso una diagnosi finale di fotoallergia sistemica, partendo da un'analisi dei casi segnalati in letteratura.

Parole chiave: fotoallergia, fotoallergia da contatto sistemico, fototossicità, ketoprofene.

Summary. *Systemic photoallergic contact dermatitis.* Photodermatitis is a cutaneous reaction caused by the interaction between UV radiation and visible light with chemical compounds that may reach the skin by systemic or topical means. Based on the pathogenetic mechanism such reactions are classified into phototoxic and photoallergic. The former have no immunological bases and are the consequence of the combined action of sunlight and phototoxic substances. The latter have a lower incidence since caused by type IV hypersensitivity along with a series of pathogenetic factors. In particular, allergic photocontact dermatitis is provoked by the application of sensitizing substances with sunlight, leading to the formation of new allergens that are the targets of the immunological response. A peculiar subtype of photoallergy is the one that may be secondary to the systemic administration or the transdermal absorption of specific drugs. This form, named systemic photoallergic contact dermatitis, may present clinical signs similar to those due to other dermatitis such as drug-induced phototoxicity. Therefore diagnosis of systemic photoallergic contact dermatitis is still a matter of discussion, even more so because the necessary diagnostic procedures are invasive, potentially harmful and impractical. The aim of this review is to analyze the few reported cases of systemic photoallergy in the literature, focusing on the peculiar features that can lead the physician to the diagnosis of this rare dermatitis.

Key words: photoallergy, systemic photoallergic contact dermatitis, phototoxicity, ketoprofen.

Introduzione

Le reazioni dovute all'interazione fra luce ed agenti esogeni sono suddivise, a seconda del meccanismo patogenetico coinvolto, in forme irritative (tossiche) o allergiche, distinguendo le seguenti entità cliniche: fotodermatite da contatto irritante (FDCl), fotodermatite allergica da contatto (FDAC), fototossicità e fotoallergia da contatto sistemico¹.

Questa rassegna è incentrata sulla revisione della letteratura delle reazioni fotoallergiche da agenti esogeni, con particolare attenzione riguardo alle reazioni fotoallergiche da contatto sistemico.

Reazioni fotoallergiche

La fotoallergia è una reazione causata da

ipersensibilità ritardata di IV tipo, che avviene quando un agente esogeno giunge a contatto con la cute in presenza di raggi ultravioletti (UV) o di luce visibile. La manifestazione è tuttavia ricollegabile alla reattività immunitaria del soggetto ed alla concomitanza di più fattori patogenetici quali temperatura, pH, pigmentazione, idratazione, spessore ed integrità dello strato corneo della cute; questo spiega come mai l'incidenza sia più bassa rispetto ad altre fotodermatiti, come ad esempio la fototossicità farmaco-indotta².

Lesatto meccanismo alla base della fotoallergia non è ancora ben noto; tuttavia, è stato ipotizzato che il responsabile sia un aptene in grado di legarsi a proteine presenti in circolo o nella cute solo in presenza di raggi UV o di luce visibile, andando così a creare un composto antigenico capace di elicitare una risposta d'ipersensibilità ritardata. In particolare, lo spettro di luce coinvolto comprende gli UV-A (320-400 nm) ed una parte del visibile (400-700 nm).

Fotoallergia da contatto

La FDAC si manifesta con lesioni eritematoedematose, pruriginose, spesso associate a vescicole o bolle, ed interessa le zone fotoesposte di applicazione del prodotto sensibilizzante; tuttavia, nei giorni seguenti è possibile che le lesioni si estendano espandendosi anche in altre aree del corpo³⁻⁵. I più comuni agenti responsabili di FDAC sono elencati nella tabella I.

Fotoallergia da contatto sistemico

Peculiare forma di fotoallergia è quella da contatto sistemico, non ancora universalmente riconosciuta e tutt'ora oggetto di studi. La fotoallergia sistemica è caratterizzata dall'insorgenza di lesioni eczematose, pruriginose, localizzate sulle aree fotoesposte, in seguito all'assunzione per via generale di farmaci e contemporanea esposizione al sole. Tali reazioni si verificano secondariamente ad una pregressa sensibilizzazione per via topica allo stesso farmaco o a sostanze ad esso affini. I casi riportati in letteratura sembrano essere piuttosto rari.

Tabella I – *Fotoallergeni*^{3,6-9}.

Reazioni sistemiche
Sulfonamidi
FANS* (ketoprofene, desketoprofene, acido tiaprofenico, carprofene)
Fenotiazine (cloropromazina, prometazina)
Idroclorotiazide
Chinidina
Derivati dell'acido fibrico (fenofibrato, bezafibrato)
Reazioni locali
Antimicrobici (salicilanidi alogenati, esaclorofene, bithionol, fenticlor)
FANS (ketoprofene, diclofenac, ibuprofene, benzidamina)
Schermanti solari (acido p-aminobenzoico, benzofenoni, octil metossicinnamato, octocrilene)
Antibatterici nei mangimi (olaquindox, quindoxin)

*FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

Revisione della letteratura

Tra gli agenti responsabili di fotoallergia è annoverata chinidina solfato, farmaco individuato come agente fotosensibilizzante sin dal lontano 1942¹⁰. Il suo ruolo nell'insorgenza di fotoallergia da contatto sistemico è stato inoltre dimostrato nel 1992 da Schürer *et al.*¹¹ in un caso in cui l'insorgenza delle reazioni eczematose alle aree fotoesposte era conseguente all'assunzione per via generale di chinidina solfato. Il sospetto diagnostico veniva poi confermato da fotopatch test, valutazione della dose eritemigena minima (DEM), test di scatenamento ed istodiagnosi.

Gómez-Bernal *et al.*¹² hanno segnalato la comparsa di manifestazioni eczematose localizzate sulle aree fotoesposte in una donna durante terapia con un contraccettivo orale a base di norelgestromina ed etinilestradiolo. La paziente riferiva inoltre pregressi episodi di FDAC in seguito alla ripetuta applicazione di un cerotto contraccettivo contenente lo stesso principio attivo del suddetto anticoncezionale orale. Un quadro clinico simile è stato segnalato anche in un caso recentemente descritto da Spiewak¹³, nel quale un uomo aveva presentato lesioni eczematose generalizzate

in seguito ad un trattamento con terbinafina per via generale; l'anamnesi rivelava poi che lo stesso paziente aveva avuto in passato episodi di FDAC scatenati dall'applicazione di un topico sempre a base di terbinafina.

Un altro caso è stato riportato nel 1992 da Serrano *et al*¹⁴: 2 pazienti avevano manifestato lesioni riconducibili a fotoallergia da contatto sistemico in seguito ad un trattamento ipolipemizzante con derivati dell'acido fibrico ed entrambi erano già sensibilizzati a ketoprofene, molecola che ha mostrato reattività crociata con i fibrati. In letteratura sono presenti due ulteriori casi che vedono coinvolti pazienti precedentemente sensibilizzati a ketoprofene topico: quello di Asensio *et al*¹⁵ ha segnalato l'insorgenza di un rash eczematoso in un paziente dopo assunzione di desketoprofene; negli altri 2 da noi descritti¹⁶, manifestazioni fotoallergiche erano insorte a seguito dell'utilizzo, sempre per via generale, di ketoprofene in sale di lisina.

Indagini strumentali

La diagnosi di fotoallergia da contatto sistemico non è agevole in quanto la dermatite si manifesta talvolta con un quadro clinico sovrapponibile a quello indotto da altre patologie, in particolare da fototossicità medicamentosa. L'iter diagnostico, oltre a un'attenta ed approfondita anamnesi ed a foto-patch test con le sostanze sospettate, prevede la valutazione della DEM, il test di scatenamento e l'istodiagnosi, difficilmente attuabili in questo tipo di pazienti a causa del rischio clinico da essi derivante, del loro carattere invasivo e dei chiari limiti etici correlati.

Valutazione della dose eritemigena minima: utilizzando uno spettro il più possibile simile alla luce solare, il test permette di effettuare una prima diagnosi differenziale. Un risultato nella norma consente l'esclusione della dermatite attinica cronica, patologia caratterizzata da un valore della DEM ridotto. Un abbassamento della DEM è anche osservabile nella fototossicità da farmaci, bisogna però considerare che si tratta di una situazione transitoria in quanto, a circa 2 o più settimane dalla rimozione del farmaco scatenante, il valore della DEM torna a livelli normali^{17,18}. Il risultato che si registra nei casi di fotoallergia da contatto sistemico è una DEM normale;

ciò nonostante, valori più bassi rispetto alla norma non escludono tale diagnosi, in quanto possono essere sintomo di reattività prolungata alla luce¹⁹.

Test di scatenamento: questa metodica andrebbe effettuata, ad un idoneo tempo di latenza dalla completa risoluzione della dermatite, irradiando il dorso del paziente con UV-A a 5 J/cm² prima e dopo la ripetuta assunzione per 7 giorni del farmaco sospettato. Il tutto andrebbe ripetuto a distanza di 6 mesi, accompagnato sempre da istodiagnosi delle zone irradiate. Tale iter diagnostico permetterebbe di valutare il de-challenge ed il re-challenge e di differenziare una risposta fotoallergica sistemica da una fototossica farmaco-indotta.

Istodiagnosi: anche questa indagine non è dirimente, ma può indirizzare nella diagnosi. Nella fotoallergia si ritrova paracheratosi, acantolisi, spongiosi ed infiltrato linfocitario perivasale con numerosi eosinofili; nella fototossicità, invece, sono presenti caratteristici cheratinociti necrotici detti "cellule da ustione solare", degenerazione vacuolare delle cellule basali, edema subepidermico, infiltrato linfocitario con pochi neutrofilo nel derma superficiale e soprattutto nel plesso vascolare superficiale²⁰.

Criteri clinico-anamnestici

Poiché le indagini strumentali sono di difficile o non agevole attuazione per distinguere la fotoallergia da contatto sistemico da altre fotodermatiti, la diagnosi differenziale può avvalersi di criteri clinico-anamnestici. Questi possono essere utili nell'indirizzare verso la diagnosi di fotoallergia sistemica: assunzione per via generale di un farmaco, pregressa sensibilizzazione topica verso il farmaco stesso o sostanze ad esso affini, rapidità d'insorgenza delle manifestazioni eczematose dopo esposizione solare, regressione delle lesioni dopo sospensione dell'assunzione del farmaco coinvolto, assenza di correlazione fra severità delle lesioni e dose di farmaco assunto e fotoesposizione. La fotoallergia da contatto sistemico deve essere inoltre distinta dalla dermatite da contatto aerotrasmessa²¹ e dagli esantemi da farmaci²² e da agenti biotici²³.

Bibliografia

1. Delep VA. Photocontact dermatitis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 279.
2. Lisi P. La gestione delle fotodermatiti da farmaci sistemici. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2010; 64: 43.
3. Goossens A. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 121.
4. Foti C, Bonamonte D, Cassano N, et al. Photoallergic contact dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 515.
5. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 56.
6. Schwartz J, Schwarz-Speck M. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Photoallergie der Sulfonamide. *Dermatologica* 1957; 114: 232.
7. Epstein S. Chlorpromazine photo-sensitivity: phototoxic and photoallergic reactions. *Arch Dermatol* 1968; 98: 354.
8. Przybilla B, Ring J, Schwab U, et al. Photosensibilisierende Eigenschaften nichtsteroidaler Antirheumatika im Photopatch-Test. *Hautarzt* 1987; 38: 18.
9. Wolf R, Dorman B, Krakowski A. Quinidine-induced lichenoid and eczematous photodermatitis. *Dermatologica* 1987; 174: 285.
10. Goldschlag F. A case of drug allergy of both types: fixed and generalized eruption. *Med J Aust* 1942; 2: 501.
11. Schürer NY, Hölzle E, Plewig G, et al. Photosensitivity induced by quinidine sulfate: experimental reproduction of skin lesions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992; 9: 78.
12. Gómez-Bernal S, Loureiro M, Rodríguez-Granados MT, et al. Systemic photosensitivity due to a contraceptive patch. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 213.
13. Spiewak R. Systemic photoallergy to terbinafine. *Allergy* 2010; 65: 1071.
14. Serrano G, Fortea JM, Latasa JM, et al. Photosensitivity induced by fibric acid derivatives and its relation to photocontact dermatitis to ketoprofen. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 204.
15. Asensio T, Sanchis ME, Sánchez P, et al. Photocontact dermatitis because of oral dexketoprofen. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 59.
16. Foti C, Cassano N, Vena GA, et al. Systemic photodermatitis due to oral ketoprofen: two case reports. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 180.
17. Elmetts C. Cutaneous phototoxicity. In: Lim H, Soter N (eds). *Clinical photomedicine*. New York: Marcel Dekker, 1993; 207.
18. Gould J, Mercuric M, Elmetts C. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551.
19. Kaidbey KH, Messenger JL. The clinical spectrum of the persistent light reactor. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1441.
20. Hölzle E, Lehmann P, Neumann N. Phototoxic and photoallergic reaction. *JDDG* 2009; 7: 643.
21. Santos R, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis: 2001-2006. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 353.
22. Friedmann PS, Pickard C, Ardern-Jones M, et al. Drug-induced exanthemata: a source of clinical and intellectual confusion. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 255.
23. Fölster-Holst R. Viral exanthem. *Hautarzt* 2004; 55: 804.

Dermatite allergica da contatto professionale da resine epossidiche

Stefania Paolino, Rosella Gallo e Aurora Parodi

Riassunto. Le resine epossidiche sono copolimeri ottenuti per condensazione di epichelidrina e polifenoli, più frequentemente bisfenolo A. Con l'aggiunta di additivi, indurenti e catalizzanti vengono trasformate in materie plastiche e colle. Allo stato di monomeri o polimeri a basso peso molecolare sono fortemente sensibilizzanti e rappresentano la terza causa di dermatite allergica da contatto (DAC) professionale. Sono colpiti principalmente i lavoratori addetti alla produzione o che utilizzano resine parzialmente polimerizzate (vernici, collanti). La manifestazione clinica più caratteristica è un eczema con distribuzione aerotrasmissa. La resina epossidica presente nella serie standard è positiva nell'80% dei casi; nel restante 20% possono essere in gioco sia monomeri/oligomeri epossidici di struttura diversa che altre sostanze usate nel processo di lavorazione. Tra gli allergeni delle resine epossidiche vengono considerati quindi, per convenzione, anche indurenti, diluenti ed additivi. Presentiamo due casi di DAC professionale da resine epossidiche, con serie standard negativa per resina epossidica.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto professionale, resine epossidiche, *m*-xilendiamina, 3,6,9-triazaundecano-1,11-diamino, N,N-dimetile-1,3-diaminopropano.

Summary. *Allergic contact dermatitis from epoxy resins.* Epoxy resins are epoxy polymers that polymerize and crosslink when mixed with a catalyzing agent or "hardener". Most commonly they derive from polycondensation of epichlorohydrin and bisphenol-A, forming a mixture of monomers of diglycidyl ether of bisphenol A. Epoxies have excellent adhesion, mechanical and electrical insulating properties and heat resistance. Their applications are therefore extensive and include all sorts of coatings and adhesive materials. In the form of monomers or low molecular weight polymers they are strong irritants and sensitizers. They are an important cause of occupational allergic contact dermatitis (ACD), usually presenting with an airborne pattern, and are by far the first cause of dermatitis among workers of plastics and coatings. 80% of patients react to the epoxy resin present in the standard series. In 20% of cases less common allergens, both epoxy monomers and curing agents, are involved and their identification can be difficult. We report two cases of occupational ACD from epoxy uncommon allergens and review the main characteristics of this entity.

Key words: occupational allergic contact dermatitis, epoxy resins, *m*-xilenediamine, 3,6,9-triazaundecano-1,11-diamine, N,N-dimetile-1,3-diaminopropane.

Introduzione

La dermatite allergica da contatto (DAC) da resine epossidiche rappresenta una delle malattie cutanee professionali più frequenti e si manifesta in genere come dermatite aerotrasmissa. I campi di applicazione delle resine epossidiche sono numerosi: materiali di rivestimento, pavimentazioni, industria elettronica ed aeronautica, adesivi, articoli sportivi (sci, biciclette, racchette, canne da pesca), protesi odontoiatriche e ortopediche, pacemaker, fissativi istologici per la microscopia elettronica

ed oli ad immersione per la microscopia ottica. In conseguenza dei molteplici impieghi, varie categorie lavorative sono esposte al rischio professionale di sviluppare tali dermatiti.

Data la complessità chimica di queste resine e dei loro additivi, gli allergeni per test epicutanei disponibili in commercio sono talvolta inadeguati e non consentono di giungere sempre ad una diagnosi eziologica corretta¹.

Descriviamo due casi di DAC da allergeni epossidici non comuni, verificatesi in un chimico formulatore ed in un operaio di una fabbrica di vernici.

Sezione di Dermatologia, Di.S.E.M., Università di Genova, Clinica Dermatologica, Viale Benedetto XV n. 7, 16132 Genova (e-mail: stefania.paolino@libero.it).

Il lavoro è stato parzialmente presentato come comunicazione orale al 10° Congresso nazionale SIDAPA (Perugia, 4-6 novembre 2010).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli autori.

Accettato per la pubblicazione il 23 dicembre 2010.

Caso 1

Un uomo di 53 anni, chimico formulatore in uno stabilimento di vernici, presentava da circa un anno alcune chiazze eczematose, moderatamente pruriginose, localizzate al volto ed al collo con tipica distribuzione aerotrasmessa. Si associavano lesioni analoghe alla superficie volare e dorsale degli avambracci. Tali manifestazioni cutanee erano esordite dopo circa un mese dall'inizio dell'attività lavorativa che comportava l'esposizione a vapori di resine epossidiche. Durante la stagione estiva il paziente lamentava un peggioramento della dermatite che egli stesso attribuiva all'aumento logaritmico, in funzione della temperatura, della tensione di vapore delle sostanze cui era esposto. La dermatite migliorava durante i periodi di vacanza; quindi, il test di arresto-ripresa era positivo. L'anamnesi personale e quella familiare erano negative per diatesi atopica.

Nel sospetto clinico-anamnestico di DAC professionale da resine epossidiche venivano effettuati patch test con la serie standard SIDAPA, integrata dalla nostra serie resine epossidiche e da sei campioni di prodotti forniti dal paziente, diluiti all'1% in vaselina. A fronte di una completa negatività degli allergeni sia della serie standard che della serie integrativa resine epossidiche, a 48 e 72 ore si evidenziava una reazione eritematovescicolosa (++) per un indurente utilizzato dal paziente a base di *m*-xilendiamina (benzenedimetanammina) (figura 1), *p*-*ter*-butilfenolo, 3-aminometil-3,5,5-trimetil-cicloesilammina.



Figura 1 – Positività del patch test a 1,3-benzenedimetanammina (*m*-xilendiamina): lettura a 72 ore.



Figura 2 – Riacutizzazione dell'eczema con distribuzione aerotrasmessa dopo patch test.

Un successivo patch test con tali sostanze, diluite all'1% in vaselina, evidenziava una reazione positiva (++) a 48 e 72 ore per *m*-xilendiamina, che si accompagnava a riacutezza dell'eczema a volto, collo ed avambracci (figura 2).

Veniva pertanto confermata la diagnosi di DAC professionale da resine epossidiche, che risolveva solo quando il paziente cambiava attività lavorativa.

Caso 2

Un uomo di 35 anni giungeva alla nostra osservazione per un eczema al volto ed al collo, esordito 10 giorni dopo l'inizio dell'attività lavorativa come operaio nella stessa fabbrica di vernici del paziente precedente. L'anamnesi personale era positiva per asma allergico, con sensibilizzazione a dermatofagoidi e parietaria.

Da un'accurata anamnesi lavorativa emergeva, in particolare, l'esposizione del paziente ad alcuni prodotti a base epossidica (Megafiller Deck e Cathelcoshield Filler) che a loro volta derivavano dalla miscelazione delle seguenti materie prime: EBL 72, Epamide 307, BB amide 5023. L'analisi delle schede di sicurezza di tali composti individuava come potenziali allergeni: resina epossidica di bisfenolo A/F, 3,6,9-triazaundecano-1,11-diamino, N,N-dimetile-1,3-diaminopropano, *orto*-cresilglicidil etero e alcol benzilico.

Nel sospetto clinico-anamnestico di DAC professionale, il paziente veniva sottoposto a patch test con la serie standard SIDAPA, in-

tegrata dalla nostra serie resine epossidiche e dai componenti delle vernici epossidiche con cui il paziente veniva quotidianamente a contatto. Non era invece possibile testare i prodotti finiti come tali, in quanto non diluibili in vaselina. A 48 e 72 ore i comuni apteni epossidici risultavano negativi, mentre si osservava una positività (+) per Kathon CG® senza rilevanza attuale. A 72 ore emergeva una reazione eritemato-edematosa (+) per Epamide 307 all'1% in vaselina. Dalle schede di sicurezza questo composto risultava contenere due potenziali allergeni da contatto: N,N-dimetile-1,3-diaminopropano e tetraetilenpentamina (3,6,9-triazaundecano-1,11-diamino). Queste sostanze, diluite all'1% in vaselina, venivano testate in un secondo tempo, entrambe con esito positivo (+) a 48 e 72 ore. Tale positività si accompagnava ad una reazione da focolaio con riaccutizzazione dell'eczema nelle sedi precedentemente coinvolte.

Veniva quindi confermata la diagnosi di DAC professionale da resine epossidiche in paziente con diatesi atopica; la dermatite è risolta solo quando il paziente decideva di abbandonare il lavoro.

Discussione

Le resine epossidiche occupano il terzo posto tra le cause di DAC professionale, dopo i cromati e gli allergeni della gomma, mentre rappresentano la prima causa di DAC tra i lavoratori di materie plastiche e vernici, con un'incidenza che raggiunge, in alcune casistiche, il 40-60%². Sono gli allergeni principali nel settore dell'industria elettronica³ e tra i più frequenti nel settore delle costruzioni⁴. È importante sottolineare che questi dati si riferiscono ai soli casi comprovati da positività della resina epossidica presente nella serie standard e pertanto possono essere sottostimati.

La maggior parte degli studi epidemiologici indica per la DAC professionale da resine epossidiche una prevalenza variabile dall'1% al 12% nei pazienti sottoposti a patch test^{5,6}.

La manifestazione clinica più caratteristica è un quadro di eczema aerotrasmeso con localizzazione al volto, in particolare alle palpebre, nel 60% dei casi⁷. È possibile inoltre un interessamento di mani, polsi ed avambracci

per contatto diretto o aerotrasmeso. In rari casi può manifestarsi con edema palpebrale isolato, con congiuntivite o con localizzazione alle sole mani o agli avambracci.

Le resine epossidiche non polimerizzate, i diluenti utilizzati per ridurre la viscosità e gli indurenti sono composti molto volatili e, in soggetti sensibilizzati, l'eczema può manifestarsi anche solo in seguito ad un breve passaggio in un ambiente dove vengono utilizzati tali prodotti⁸. A causa della riaccutizzazione della dermatite anche per breve esposizione a piccole quantità di allergeni, molti pazienti sono costretti a cambiare attività lavorativa.

In letteratura sono stati pure segnalati casi di orticaria da contatto per alcune resine moderne quali triglicidil-*p*-aminofenolo (TGPA) e tetraglicidil-metilen-dianilina (TGMDA), diluenti reattivi tra cui etere fenil-glicidilico (PGE) e etere cresilglicidilico (CGE), indurenti (poliamine alifatiche), anidridi acide^{7,9}. Segnalati anche rari casi di lesioni sclerodermiche¹⁰, eritema polimorfo¹¹, dermatite lichenoide¹².

Le resine epossidiche sono oligomeri a diverso peso molecolare contenenti, in posizione terminale, gruppi reattivi epossidici. Il numero di gruppi epossidici presenti in ogni catena determina la funzione e le caratteristiche chimiche della resina. Vengono sottoposte a trattamenti termici di "curing" in cui, per azione di catalizzatori (o indurenti), subiscono reazioni di reticolazione e si trasformano in resine cosiddette "termoindurenti", dotate di elevata resistenza meccanica e chimica alla corrosione, buone proprietà termiche, elettriche e stabilità dimensionale.

Allo stato di monomeri o polimeri a basso peso molecolare sono fortemente sensibilizzanti ed irritanti. Le resine polimerizzate ad alto peso molecolare, viceversa, sono praticamente atossiche e prive di potere allergizzante o irritante¹.

In commercio si trovano resine bi-, tri- e tetra-funzionali, a seconda del numero di gruppi epossidici contenuti nel monomero di base. Le resine multifunzionali offrono maggiori prestazioni grazie ad una elevata densità dei nodi di reticolazione. La prima resina epossidica commercializzata è stata quella a base di etere diglicidilico di bisfenolo A (DGEBA), che rimane tutt'oggi la più utilizzata. È una resina bifunzionale, con due gruppi epossidici terminali. Questa resina si ottiene dalla reazione

di condensazione tra bisfenolo A ed epiclorigidrina, catalizzata da una base che in genere è rappresentata da idrossido di sodio¹.

Tra le resine epossidiche a base diversa da DGEBA e non cross-reattive con esso, rientrano quelle cicloalifatiche e multifunzionali. Le prime contengono un gruppo epossidico all'interno della catena anziché in posizione terminale; hanno una viscosità molto bassa e proprietà termiche e meccaniche abbastanza elevate. A differenza delle epossidiche a base bisfenolo A, le cicloalifatiche polimerizzano più lentamente a temperatura ambiente e sono principalmente utilizzate per la produzione di isolanti elettrici. Vengono testate allo 0,5% in vaselina¹.

Tra le resine multifunzionali rientrano le glicidilammine, prodotte per reazione tra epiclorigidrina ed un'ammina alifatica o un'ammina aromatica. Da un punto di vista allergologico sono importanti, in particolare, TGMDA e triglicidil-*p*-aminofenolo (TGPAP), che sono caratterizzate da eccellenti proprietà meccaniche ed adesive e sono ampiamente impiegate nell'industria aeronautica. Queste resine vengono testate al 20% in acetone e devono essere conservate in freezer¹.

Altre resine multifunzionali sono le epossinovolacche, le epossicresoli novolacche e le bisfenolo A novolacche, ottenute da una reazione di sintesi che utilizza formaldeide. Pazienti sensibilizzati a tali resine possono quindi risultare positivi al patch test con formaldeide. E' importante inoltre ricordare che alcuni acrilati utilizzati in ambito odontoiatrico, come il bisfenoloA-glicidil-metacrilato (BisGMA), cross-reagiscono con la resina epossidica della serie standard (DGEBA) nell'85% dei casi⁹.

Tra gli allergeni delle resine epossidiche vengono considerate, per convenzione, anche le sostanze utilizzate per la loro lavorazione quali diluenti, indurenti (o catalizzatori) ed altri additivi. I diluenti servono a ridurre la viscosità delle resine epossidiche. Tra di essi si distinguono i seguenti allergeni: etere fenil-glicidilico (concentrazione consigliata per patch test: 0,25%), etere cresil-glicidilico (testato allo 0,25%) ed etere butanediol-diglicidilico (testato allo 0,25%)^{10,11}. Tali composti possono cross-reagire con le resine epossidiche cicloalifatiche ma non con DGEBA¹².

Per quanto concerne gli indurenti, si distinguono due gruppi principali: poliamine,

fortemente sensibilizzanti in quanto a basso peso molecolare, ed anidridi acide¹. Tra le poliamine riportiamo in tabella I quelle più utilizzate, unitamente alla concentrazione consigliata per i patch test.

Gli indurenti della classe delle poliamine più frequentemente positivi sono *m*-xilendiamina (MDA), dietilentiaramina (DETA), isoforonediamina (IPDA)¹³. Occorre sottolineare che la positività dei test epicutanei non significa necessariamente un'allergia a composti di resina epossidica, in quanto la sensibilizzazione ad alcuni allergeni come etilendiamina può essere causata da oli da taglio, cosmetici o gomme. Allo stesso modo la sensibilizzazione a diaminodifenilmetano può essere espressione di una cross-reattività "in *para*" (ad esempio con *p*-fenilendiamina). E' quindi molto importante valutare la rilevanza clinica di tali reazioni attraverso un'accurata anamnesi.

La DAC da resine epossidiche può quindi essere riconducibile ad una sensibilizzazione a:

- esteri diglicidilici di bisfenolo A o F (DGEBA, DGEBF);
- indurenti (più spesso poliamine);
- diluenti;
- eteri ed esteri di glicidile cicloalifatici, ammine aromatiche di glicidile;

Tabella I – *Principali allergeni delle resine epossidiche.*

APTENI	Concentrazione (%)
<i>Diluenti</i>	
Etere fenil-glicidilico	0,25
Etere cresil-glicidilico	0,25
Etere butanediol-diglicidilico	0,25
<i>Additivi</i>	
Dimetilftalato	5
Dibutilftalato	5
Tricresilfosfato	5
Trifenilfosfato	5
<i>Monomeri</i>	
Bisfenolo A	0,5
Bisfenolo F	0,5
Epiclorigidrina	0,1
<i>Indurenti</i>	
Trietilentiaramina	0,5
Dietilentiaramina	1
Dietilendiamina	1
Trietanolanina	2
Esametilentetramina	2
Etilendiamina dicloridrato	1
Isoforonediamina	0,1
Diaminodifenilmetano	0,5
<i>m</i> -xilendiamina	0,1

Tutti in vaselina salvo epiclorigidrina in etanolo

e) intermedi aminici che si formano durante i processi di reticolazione;
 f) altri additivi (dimetilftalato, dibutilftalato, dietilftalato, tricresilfosfato, trifenilfosfato, ecc).

Tale complessità chimica rende conto della frequente impossibilità ad identificare l'allergene causale ed evidenzia la possibile inadeguatezza dei test epicutanei standard e delle comuni serie epossidiche. La resina epossidica presente nella serie standard SIDAPA corrisponde a DGEBA, polimero a basso peso molecolare (340 Da) fortemente sensibilizzante. Secondo la letteratura tale sostanza rivela circa l'80 % delle DAC da resine epossidiche¹⁴. Sono tuttavia segnalati alcuni casi in cui la resina epossidica ed i più comuni allergeni ad essa correlati sono negativi, a fronte della positività dei patch test con i prodotti dei pazienti¹. E' da sottolineare che il patch test con prodotti a base epossidica, per esempio vernici, come nei nostri due casi, è di difficile esecuzione e non esente da rischi. Si tratta infatti di sostanze poco o nulla diluibili in vaselina e fortemente allergizzanti a rischio di sensibilizzazione attiva; per questo alcuni autori suggeriscono di testarle con la tecnica del semi-open test¹.

In conclusione, i due casi qui descritti riassumono le caratteristiche principali della DAC professionale da resine epossidiche: precoce sensibilizzazione, distribuzione aerotrasmessa dell'eczema, test arresto-ripresa positivo e necessità di cambiare lavoro per ottenere la guarigione. Al tempo stesso si distinguono per l'assoluta negatività dei comuni marcatori epossidici, sottolineando l'importanza di

un'anamnesi approfondita e la necessità di testare i prodotti sospetti, procedura gravata tuttavia da rischi e difficoltà.

Bibliografia

1. Geraut C, Tripodi D, Brunet-Courtois B, et al. Occupational dermatitis to epoxydic and phenolic resins. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 205.
2. Geraut C. *Lessentiel des pathologies professionnelles*. Medecine du Travail Ellipses, 1995.
3. Tucker SC, English JSC. The electronics industry. In: Kanerva L, Elsner F, Wahlberg JE, Maibach HL (eds). *Handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
4. van Putten PB, Coenraads P, Nater JP. Hand dermatoses and contact allergic reactions in construction workers exposed to epoxy resins. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 146.
5. Seidenari S, Manzini BM, Danese P, et al. Patch and prick test study of 593 healthy subjects. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 162.
6. Holness DL, Nethercott JR. Results of testing with epoxy resin in an occupational health clinic population. *Am J Contact Dermatitis* 1992; 3: 169.
7. Jolanski R, Estlander T, Kanerva L. Occupational contact dermatitis and contact urticaria caused by epoxy resins. *Acta Derm Venereol (Stock)* 1987; 134: 90.
8. Jolanski R, Kanerva L, Estlander T, et al. Concomitant sensitization to triglycidyl isocyanurate, diaminodiphenyl-methane and 2-hydroxyethyl methacrylate from silk-screen printing coatings in the manufacture of circuit boards. *Contact Dermatitis* 1994; 30:12.
9. Sasseville D. Contact urticaria from epoxy resin and reactive diluents. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 57.
10. Yamakage A, Ishikawa H, Saito Y, et al. Occupational scleroderma-like disorder occurring in men engaged in the polymerization of epoxy resins. *Dermatologica* 1980; 161: 33.
11. Whitfeld MJ, Rivers JK. Erythema multiforme after contact dermatitis in response to an epoxy sealant. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 386.
12. Lichter M, Drury D, Remlinger K. Lichenoid dermatitis caused by epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 275.
13. Kanerva L, Jolanski R, Estlander T. Allergic contact dermatitis from epoxy resins hardeners. *Am J Contact Dermatitis* 1991; 2: 88.
14. Kanerva L, Jolanski R, Tupasela O, et al. Immediate and delayed allergy to diglycidyl ether bisphenol A epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 252.

Analisi bioinformatica della suscettibilità genetica HLA-legata a malattie immunoallergiche: il software MotiFinder

Fabrizio Guarneri e Biagio Guarneri

Riassunto. Viene presentato il software MotiFinder, da noi sviluppato per la ricerca bioinformatica su larga scala di motifs (peptidi con specifiche caratteristiche) in proteine a sequenza aminoacidica nota. Tale indagine permette la spiegazione e la predizione della probabilità individuale, in base al genotipo HLA, di sviluppare risposte immunoallergiche verso un antigene, nonché l'identificazione, in proteine diverse, di strutture condivise aventi rilevanza fisiologica o patogenetica. In aggiunta ai dettagli tecnici, vengono illustrati tre esempi di applicazione del programma: spiegazione dell'associazione fra allergia ad *Anisakis simplex* e HLA DRB1*1502 o DRB1*0404; spiegazione del maggior rischio dei soggetti con genotipo HLA DR3, DR4 e DR7 di sviluppare tiroiditi autoimmuni per mimetismo molecolare fra autoantigeni tiroidei e antigeni di *Borrelia* o *Yersinia*; identificazione di un motif condiviso, di verosimile rilevanza patogenetica, in tutte le proteine rinvenibili nei depositi di amiloide in corso di amiloidosi. Vengono infine presentati possibili futuri miglioramenti tecnici e relative applicazioni.

Parole chiave: HLA binding motifs, bioinformatica, malattie immunoallergiche, meccanismi patogenetici.

Summary. *Bioinformatic analysis of HLA-linked genetic susceptibility to immunoallergic disease: the MotiFinder software.* MHC (Major Histocompatibility Complex) molecules notoriously play a key role in physiologic and pathologic acquired immunity, because they make antigen identification possible through the presentation of selected small peptides derived from lysosomal antigen degradation. Depending on the structure of its peptide binding site, defined by HLA (Human Leukocyte Antigen) genes, each MHC molecule is able to correctly present only peptides whose characteristics correspond to a specific scheme, commonly (although improperly) called "HLA binding motif". The HLA-linked genetic predisposition to mount a specific immune response against a given antigen and develop a disease related to such response is a direct consequence of the specificity of MHC-peptide binding. Thus, searching for HLA binding motifs in a protein can help to explain and predict the individual predisposition to some autoimmune or allergic diseases. However, in spite of the availability of freely accessible databases of HLA binding motifs and amino acid sequences of a large number of proteins, only limited results were achieved in this field, mainly because of the lack of bioinformatic tools suitable for large scale investigation: indeed, existing softwares operate usually only on a single motif and a single protein at a time, require manual input, produce output data in formats frequently unsuitable for automatic numeric processing, and, in the majority of cases, can be accessed only through dedicated servers on the Internet. Prompted by the above reasons, we created MotiFinder, a software locally executable on limited-cost, generic-purpose hardware and able to search for multiple motifs in multiple amino acid sequences independently from human intervention (except for initial input) and external servers, automatically producing output in human- and machine-readable format. In this paper, we present the technical details and functions of MotiFinder as well as the results of some research performed with the new and the older versions of the program. In detail, we used MotiFinder to explain the reasons of the epidemiologically revealed association between allergy to *Anisakis simplex* and HLA DRB1*1502 or DRB1*0404, and to show why people bearing the HLA DR3, DR4 or DR7 genotype are at higher risk of developing autoimmune thyroiditis via molecular mimicry between thyroid autoantigens and proteins from *Borrelia* or *Yersinia*. MotiFinder can be also used to search for other, not HLA-related motifs, that can have functional or pathologic importance. In this field, our workgroup found that all amyloid-forming proteins share a common motif, with probable pathogenic relevance in subjects affected by amyloidosis. Finally, we present our future perspectives concerning the development of MotiFinder: from a technical point of view, we plan to *i*) increase computational speed through implementation of multithreading and/or use of graphic processors for general purpose processing, and *ii*) create an integrated tool that achieves automatic multiparameter analysis of bioinformatic data, allowing researchers to focus on biomedic rather than computer issues; simultaneously, we will verify experimentally the predictions made by the software, with the dual purpose of testing the precision of the model and using experimental data as a feedback to adjust the algorithms used and obtain a better simulation of reality.

Key words: HLA binding motifs, bioinformatics, immunoallergic diseases, pathogenic mechanisms.

Introduzione

Le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, Major Histocompatibility Complex) svolgono notoriamente una funzione chiave nell'immunità acquisita, sia fisiologica che patologica: esse, infatti, presentano al sistema immune specifici peptidi derivanti dalla degradazione lisosomiale di un antigene, rendendolo riconoscibile da parte dei relativi anticorpi e/o cloni cellulari immunocompetenti.

Affinchè la presentazione del peptide antigenico venga correttamente effettuata, è necessaria una precisa complementarietà (ingombro sterico, caratteristiche chimiche, cariche elettrostatiche) con l'apposito sito di legame della molecola MHC, nonché fra il complesso MHC-peptide e il suo naturale ligando, tipicamente una molecola TCR (T-Cell Receptor) sulla superficie di un linfocita T¹.

Un peptide antigenico è di solito costituito da 8-17 aminoacidi (8-10 per molecole MHC I, 13-17 per molecole MHC II)¹, e la sua composizione viene definita sperimentalmente a partire da una proteina la cui immunoreattività con un dato MHC è nota. La sequenza aminoacidica dell'antigene viene scomposta in segmenti parzialmente sovrapponibili (ad esempio, aa 1-15, aa 5-20, aa 10-25, ecc.), che vengono poi cimentati con la molecola MHC studiata. Una volta identificato un peptide specifico, è possibile, variandone un aminoacido alla volta, identificare quali elementi della sequenza sono essenziali per il legame con MHC (cosiddetti "anchor"), e quali sono le varianti ammissibili per ciascuno di essi. L'insieme di tali informazioni definisce quello che viene chiamato, con termine anglosassone, "binding motif". Poiché, com'è noto, la struttura del sito di legame di ciascuna molecola MHC è determinata dal genotipo HLA (Human Leukocyte Antigen), è divenuta di uso comune, anche se tecnicamente impropria, la dizione "HLA binding motif".

Fatti salvi eventuali altri fattori di regolazione della risposta immune, la probabilità che il portatore di un determinato allele HLA possa sviluppare, in seguito ad opportuna stimolazione, una risposta immune specifica verso un dato antigene è proporzionale al numero di HLA binding motifs presenti nell'antigene stesso; si ritiene attualmente che ciò possa spiegare, almeno in parte, la maggiore o minore frequenza di alcune malattie immunoallergiche in soggetti

con specifici genotipi HLA.

Il progresso delle conoscenze e delle metodiche nell'ambito della biologia molecolare ha consentito, soprattutto negli ultimi due decenni, la definizione di numerosi peptidi antigenici e HLA binding motifs. Il parallelo progresso in campo informatico, sia nella capacità di calcolo e memorizzazione degli elaboratori che nella interconnessione degli stessi tramite reti telematiche, ha permesso la realizzazione di archivi elettronici dei dati suddetti, condivisibili su scala mondiale ed aggiornati in tempo reale². Nella notazione standard utilizzata nei database specializzati, un HLA binding motif viene descritto procedendo dall'estremo aminotermine verso quello carbossiterminale; per ogni posizione della catena peptidica è indicata una lista di aminoacidi "accettabili", chiusa da una virgola. Gli aminoacidi vengono rappresentati nel codice a una lettera; nel caso che in una posizione sia accettabile qualsiasi aminoacido, viene utilizzata la lettera X. Ad esempio, il binding motif di HLA B27 (allele HLA B*2704) è "X, R, Y/F/K/L/N, K/Q/P, K/A, V/Y/I, L/I/T, X, Y/L/F"²; ciò indica che può legarsi alla corrispondente molecola MHC un peptide che abbia: arginina (R) in posizione 2; tirosina (Y), fenilalanina (F), lisina (K), leucina (L) o asparagina (N) in posizione 3; lisina, glutammina (Q) o prolina (P) in posizione 4; lisina o alanina (A) in posizione 5; valina (V), tirosina o isoleucina (I) in posizione 6; leucina, isoleucina o treonina (T) in posizione 7; tirosina, leucina o fenilalanina in posizione 9, indipendentemente dagli aminoacidi presenti in posizione 1 e 8.

Oltre a risultare di evidente utilità nelle attività di ricerca di laboratorio, la disponibilità dei dati relativi a peptidi antigenici e HLA binding motifs in formato adeguato alla gestione ed elaborazione elettronica ha fornito lo spunto per la realizzazione di interessanti applicazioni bioinformatiche. E' oggi possibile ricercare, tramite computer, specifici binding motifs in una proteina, per individuare quali soggetti, sulla base del loro genotipo HLA, abbiano maggiori probabilità di sviluppare un'immunoreazione contro di essa. A seconda della proteina considerata, ciò può avere ripercussioni che vanno da una variazione di efficacia della risposta immune fisiologica (differente a seconda dell'antigene microbico "bersaglio") all'instaurarsi di patologie immunomediata (come nel caso di reazioni contro antigeni self o proteine in

sé innocue, quali gli allergeni). Un altro impiego degli archivi di binding motifs prevede il loro utilizzo in combinazione con la ricerca di omologie di sequenza aminoacidica. E' noto che la reattività crociata fra molecole con un sufficiente grado di similarità strutturale può talora dar luogo a patologie immunomediate: la probabilità che una omologia aminoacidica sia rilevante nella patogenesi di una malattia è correlata alla presenza, all'interno dei segmenti proteici omologhi, di binding motifs per HLA statisticamente correlati alla malattia considerata¹.

Gli strumenti software disponibili per la ricerca di HLA binding motifs in sequenze aminoacidiche³⁻⁶ presentano attualmente funzionalità piuttosto limitate, che rendono difficile il loro impiego su larga scala. Si tratta di programmi residenti su server Internet, accessibili tramite interfaccia grafica, solitamente capaci di operare con un singolo motif e una singola proteina per volta. Tale architettura richiede che l'immissione dei dati di input e la registrazione dei risultati vengano effettuate manualmente dall'operatore, con evidente rallentamento, significativo rischio di errore (specialmente in lunghe sessioni di lavoro) e impossibilità *de facto* di utilizzare la metodica su un ampio numero di proteine e/o binding motifs; in secondo luogo, i tempi di latenza della rete e l'eventuale sovraffollamento del server determinano un ulteriore rallentamento, di entità variabile ma sempre presente e solo in parte suscettibile di riduzione tramite opportuni accorgimenti tecnici. Il formato di output dei dati, inoltre, è in genere progettato per la lettura umana ma non per quella automatica, costringendo alla trascrizione manuale dei dati o all'uso di programmi di conversione qualora si voglia effettuare una elaborazione statistica utilizzando, ad esempio, un foglio di calcolo elettronico.

Per ovviare agli inconvenienti elencati, abbiamo voluto realizzare un software in grado di effettuare la ricerca di molteplici motifs all'interno di molteplici proteine, in maniera totalmente automatica (tranne che per l'iniziale inserimento dati) e senza necessità di collegamento a servers esterni, utilizzando risorse informatiche di facile reperibilità e costi contenuti. Tale software, da noi denominato "MotiFinder", è stato progettato per accettare input manuali o da file; opzionalmente, esso

può anche acquisire sequenze aminoacidiche collegandosi direttamente al database Entrez Protein del National Center for Biotechnology Information, senza ricorrere all'interfaccia Web dedicata (che richiederebbe l'intervento di un operatore). Infine, i dati in output vengono memorizzati in un formato leggibile da tutti i più comuni fogli di calcolo elettronici, coniugando così la comprensibilità dei risultati da parte del ricercatore con la facilità di eseguire, ove necessarie, le opportune elaborazioni statistiche.

Materiali e metodi

Caratteristiche tecniche dell'hardware utilizzato. Lo sviluppo e l'esecuzione del software sono avvenuti su un computer con processore Intel® Core™ i5 CPU 660 con clock a 3,33 GHz, 2 gigabyte di memoria RAM (Random Access Memory) DDR3, scheda madre ASUSTeK P7P55-M, scheda video NVIDIA GeForce 9500 GT. Nei casi in cui si è deciso di collegarsi al database Entrez Protein per l'acquisizione automatica di sequenze aminoacidiche, è stato utilizzato un modem ZyXEL Prestige 630 per accedere ad una connessione ADSL operante a velocità fino a 4 megabit al secondo in download e fino a 640 kilobit al secondo in upload.

Sistema operativo e software utilizzato. Il sistema operativo installato sul computer in uso è Microsoft Windows XP Service Pack 3 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). MotiFinder è stato realizzato in linguaggio BASIC con Visual Basic 5 (Microsoft Corporation, Redmond, USA); le parti più critiche per quanto riguarda la velocità di esecuzione sono state scritte in linguaggio Assembler con MASM32 versione 10 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). La leggibilità del formato di output di MotiFinder è stata verificata in Microsoft Excel 97 SR-1 e versioni successive (Microsoft Corporation, Redmond, USA) ed in OpenOffice Calc versione 3.0 e successive (Sun Microsystems, Santa Clara, USA).

HLA binding motifs. Il file contenente gli HLA binding motifs è stato ottenuto estraendo manualmente i dati relativi dalla banca dati "HLA ligand/motif database"².

Test del programma. Per collaudare le funzionalità del programma, abbiamo preso spunto da un lavoro pubblicato nel 2000 da

Sánchez-Velasco e collaboratori⁷, in cui è stato analizzato il genotipo HLA di soggetti allergici ad *Anisakis simplex*, e più precisamente gli alleli HLA-DRB1, DQB1 e DQA1, concludendo che DRB1*1502 e DRB1*0404 sono presenti in tali pazienti in maniera significativamente maggiore che negli individui sani di controllo. Per individuare una possibile spiegazione di tale fenomeno a livello molecolare, abbiamo utilizzato MotiFinder per cercare i binding motifs di tutti gli HLA negli allergeni di *Anisakis simplex* noti alla data di pubblicazione.

Risultati

Caratteristiche tecniche di MotiFinder. MotiFinder è stato sviluppato e collaudato nei mesi di settembre e ottobre 2010. Lo spazio occupato sul disco rigido è di 69,5 kilobytes (32 per il programma e 37,5 per librerie software specifiche), a cui aggiungere quello delle librerie di runtime di Visual Basic 5, qualora non ancora installate

nel sistema. L'interfaccia grafica è mostrata in figura 1. In dettaglio, nella parte superiore dello schermo sono presenti due ampie caselle per l'inserimento rispettivamente dei motifs da cercare e delle sequenze aminoacidiche in cui effettuare la ricerca; appositi pulsanti, posti a lato delle caselle suddette, consentono anche l'acquisizione dei dati da file. Le sequenze aminoacidiche possono essere immesse come tali, oppure nel formato FASTA, utilizzato da tutti i maggiori database di proteine, o anche essere indicate con il codice GI (General Identifier) attraverso il quale sono identificate in Entrez Protein: in quest'ultimo caso, MotiFinder si collega automaticamente al database per scaricare le sequenze corrispondenti ai codici.

Test delle funzionalità del programma. Gli allergeni di *Anisakis simplex* noti a marzo 2000, data di pubblicazione del lavoro di Sánchez-Velasco *et al*⁷, erano 4: Ani s 1 (allergene delle ghiandole escretorie, 194 aminoacidi, GI 47605452), Ani s 2 (paramiosina, 869 aminoacidi, GI 42559536), Ani s 3 (tropomiosina, 284 amino-

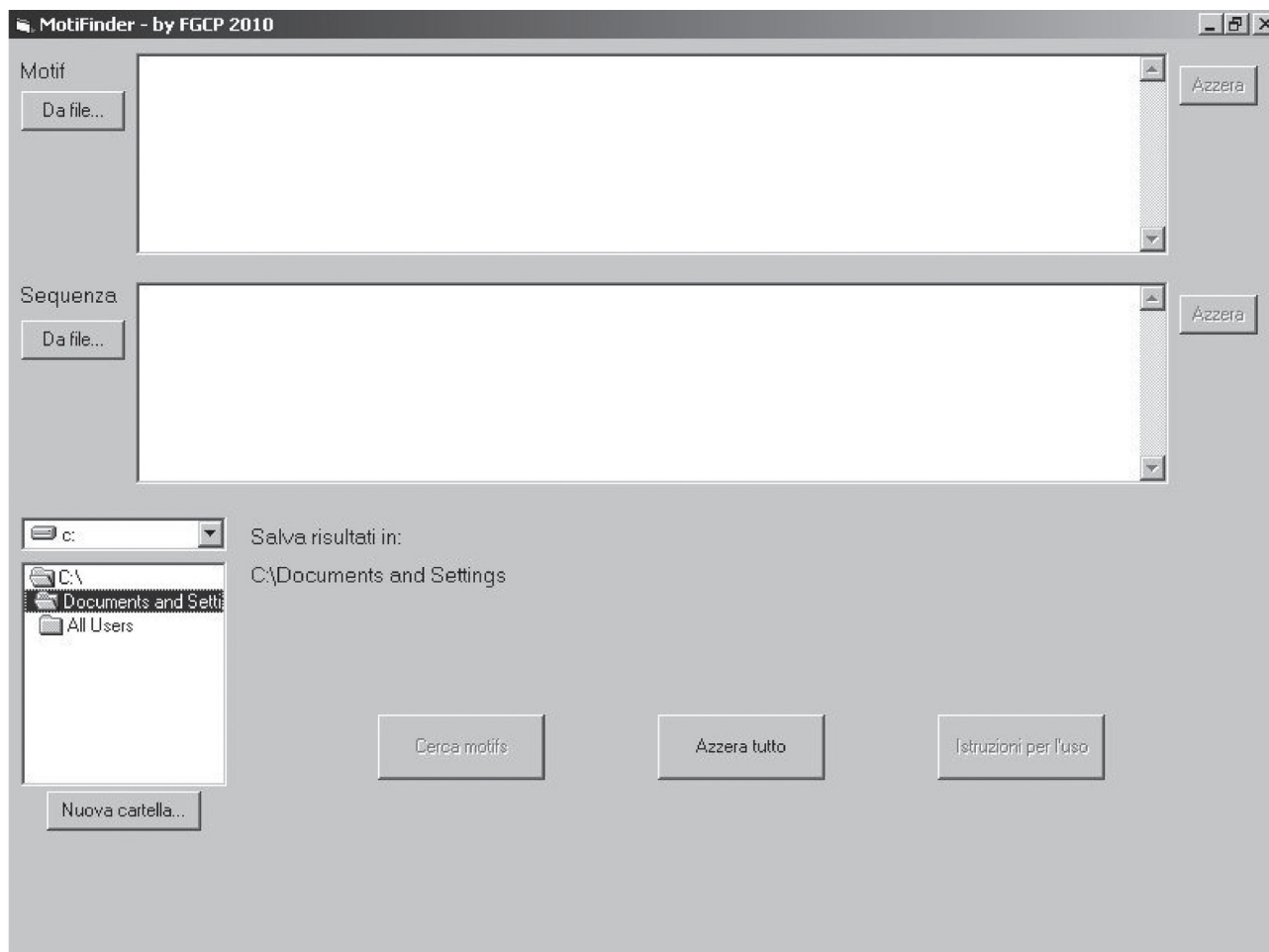


Figura 1 - Interfaccia grafica del programma MotiFinder.

acidi, GI 14423976) e Ani s 4 (115 aminoacidi, GI 122092845). Al fine di collaudare la funzione di download dei dati da Entrez Protein, abbiamo scelto di inserire in MotiFinder i codici GI al posto delle sequenze aminoacidiche degli allergeni suddetti. Il tempo impiegato da MotiFinder è stato di 5 sec per il recupero delle sequenze aminoacidiche da Entrez Protein e di 62 millisecondi per la ricerca complessiva di ciascuno dei 299 HLA binding motifs nelle sequenze aminoacidiche delle 4 proteine. Il numero di motifs trovati è riportato nella tabella I: significativa e rilevante, anche dal punto di vista numerico, appare la presenza di binding motifs di DR2/15 (corrispondente a DRB1*1502) e di DR4 (corrispondente a DRB1*0404), a fronte dell'assenza di binding motifs di tutti gli altri HLA (DQB1 e DQA1) presi in considerazione da Sánchez-Velasco *et al*⁷.

Discussione

Alla luce dei risultati ottenuti in termini prestazionali, il software MotiFinder rappresenta uno strumento bioinformatico in grado di semplificare ed accelerare in modo significativo la ricerca di HLA binding motifs in sequenze aminoacidiche, aprendo la strada allo sviluppo di un settore finora trascurato non già per mancanza di interesse scientifico, ma piuttosto per l'inapplicabilità *de facto* degli strumenti di analisi esistenti ad una indagine su larga scala.

Il progresso in ambito informatico consente oggi di disporre, a costi contenuti (dell'ordine di alcune centinaia di euro), di unità di elaborazione che, opportunamente sfruttate con adeguate tecniche di programmazione, forniscono potenze di calcolo raggiungibili fino a poco tempo fa solo da costosi hardware dedicati. Sul computer da noi utilizzato, la ricerca di 299 bin-

ding motifs in 4 proteine diverse, per un totale di 1462 aminoacidi, ha richiesto 62 millisecondi: in altre parole, il tempo di ricerca di un HLA binding motif in una sequenza di 1000 aminoacidi è stato di 141,83 microsecondi. A queste velocità, l'elaborazione "in proprio" su computer locale risulta nettamente più vantaggiosa di quella eseguita su un computer remoto collegato via Internet, perfino in ricerche riguardanti migliaia di proteine: anche nell'ipotesi (non sempre corrispondente alla situazione effettiva) che il server utilizzi hardware dedicato, calcolo in parallelo e software ottimizzato, i tempi di latenza della rete, spesso dell'ordine di alcuni secondi, allungano i tempi totali di attesa di vari ordini di grandezza rispetto ai tempi di calcolo effettivi (incremento di 10^3 - 10^4 volte o più).

Fra i software utilizzabili "in locale", MotiFinder rappresenta l'unico realizzato nativamente in ambiente operativo Microsoft Windows (il più diffuso su scala mondiale, soprattutto in ambiti non strettamente informatici quale, ad esempio, quello medico). Il programma MAST³ (Motif Alignment & Search Tool) della suite MEME versione 4.5.0 e il Gibbs Motif Sampler⁶ sono stati progettati per sistemi operativi Unix/Linux, e richiedono dunque appropriata conoscenza di tali sistemi oppure l'impiego di emulatori di Linux, di uso spesso complicato per via della necessità di regolare manualmente alcuni parametri tecnici specifici.

Dal punto di vista della ricerca medica, appare evidente e documentata l'utilità della ricerca di HLA binding motifs per spiegare a livello molecolare determinate predisposizioni genetiche finora individuate esclusivamente su base epidemiologica: il caso-test del presente lavoro ne è un significativo esempio in campo allergologico. Nell'ambito delle malattie autoimmuni, il nostro gruppo di ricerca ha condotto in passato analisi bioinformatiche relative al "triggering" microbico della tiroidite

Tabella I - Numero di binding motifs per HLA DR2/15 (DRB1*1502), DR4 (DRB1*0404), DQB1 e DQA1 negli allergeni Ani s 1, Ani s 2, Ani s 3 e Ani s 4 di *Anisakis simplex*.

Allergene	Numero di HLA binding motifs			
	HLA DR2/15 (HLA DRB1*1502)	HLA DR4 (HLA DRB1*0404)	HLA DQA1	HLA DQB1
Ani s 1	1	10	0	0
Ani s 2	20	58	0	0
Ani s 3	8	15	0	0
Ani s 4	5	11	0	0

di Hashimoto⁸. In una prima fase del lavoro, abbiamo identificato un ristretto gruppo di proteine di *Borrelia* e *Yersinia* con significativa omologia a segmenti degli autoantigeni tiroidei TSH-R (Thyroid Stimulating Hormone Receptor), tireoglobulina, tireoperossidasi e NIS (Natrium-Iodide Symporter) contenenti epitopi. Successivamente abbiamo ricercato, usando una precedente versione di MotiFinder, il numero di HLA binding motifs di tutti gli HLA-DR nei suddetti segmenti, evidenziando una netta prevalenza, sia nelle sequenze aminoacidiche umane che nei loro omologhi batterici, dei motifs degli HLA DR3, DR4 e DR7, noti come fattori di rischio delle tiroiditi autoimmuni. E' d'interesse tecnico notare che tale ricerca, ristretta ai soli HLA-DR, venne eseguita in circa 6 minuti, con una differenza prestazionale della vecchia versione di MotiFinder rispetto alla nuova solo in parte ascrivibile alla differente piattaforma hardware utilizzata (nel primo caso, un Intel® Pentium™ IV con clock a 1,7 GHz e 256 megabytes di memoria RAM).

La ricerca di motifs nelle proteine è un campo di studio alquanto vasto, che non si limita ai motifs correlati ai geni HLA. E' noto che specifiche sequenze di aminoacidi possono identificare gruppi funzionali o strutturali di una proteina, definendone famiglia di appartenenza, capacità di legame, funzione biologica oltre che immunoreattività. Tali motifs, spesso caratterizzati da piccoli blocchi ripetitivi interni e struttura variabile (ad esempio per segmenti di lunghezza compresa fra un minimo ed un massimo), rendono di solito necessario l'uso di un programma specifico, diverso da quello usato per gli HLA binding motifs. Grazie alla versatilità dell'architettura software, MotiFinder è nativamente in grado di effettuare anche questo tipo di ricerche. Una versione recente del software, precedente tuttavia alla ottimizzazione della velocità di elaborazione, è stata utilizzata dal nostro gruppo di lavoro per comprovare l'esistenza di un motif comune a tutte le proteine note, quali possibili costituenti della sostanza amiloide^{9,10}.

Prospettive future e conclusioni

In linea con i rapidi progressi dell'informatica e delle relative applicazioni in campo medico e biologico, i nostri progetti futuri prevedono

ulteriori evoluzioni tecniche di MotiFinder e il suo impiego in progetti di ricerca con verifica sperimentale e clinica.

Relativamente al primo punto, l'obiettivo più immediato è l'implementazione del cosiddetto "multithreading", tecnica di programmazione che consentirà di sfruttare appieno i recenti e sempre più diffusi processori "multi-core", che contengono in un unico componente elettronico più unità di elaborazione ("cores") in grado di operare in parallelo. La tecnica di programmazione attualmente utilizzata in MotiFinder opera su un singolo core, accedendo, nel caso del processore quad-core i5 da noi impiegato, al 25% della effettiva capacità di calcolo. Un'ulteriore possibilità, che può essere messa in atto anche congiuntamente alla prima, è avvalersi delle risorse della GPU (Graphics Processing Unit). Le sempre maggiori richieste di realismo e velocità della grafica computerizzata, soprattutto nelle applicazioni videoludiche, hanno stimolato l'industria ad operare la trasformazione delle schede video da semplici sistemi di visualizzazione dei dati a veri e propri computer in miniatura, con proprie risorse di memoria e di elaborazione. Le moderne schede video dispongono di GPU a struttura multiprocessore, nativamente progettata per il calcolo parallelo, e memoria RAM propria: nell'hardware da noi utilizzato sono presenti, ad esempio, 32 processori con clock a 550 MHz operanti in parallelo e 1 gigabyte di memoria RAM. Grazie all'introduzione di appositi kit di programmazione, è oggi possibile utilizzare le GPU per effettuare calcoli non relativi alla grafica, abitualmente gestiti dalla CPU: tale tecnica è definita "GPU computing" o GPGPU (General Purpose computing on Graphics Processing Units).

Lo sviluppo tecnico da noi programmato per MotiFinder include anche la sua integrazione con altri software di analisi bioinformatica delle proteine, quali, a titolo esemplificativo, quelli per la ricerca di omologie di sequenza aminoacidica o per la creazione di modelli tridimensionali di molecole. Il progetto a più lungo termine è la realizzazione di un sistema integrato che consenta una comunicazione agevole e automatica fra programmi con funzioni diverse, sollevando il ricercatore dagli odierni problemi tecnici di compatibilità e lasciandolo in tal modo libero di concentrare la propria attenzione sugli aspetti biomedici della ricerca.

Relativamente all'uso di MotiFinder in supporto a ricerche in vivo ed in vitro, abbiamo progettato, ed in alcuni casi già avviato, protocolli di verifica di varie ipotesi (fra cui quelle presentate in questo lavoro) formulate in base ai dati forniti dal programma. Nello spirito e nelle modalità operative propri della "translational medicine", i risultati ottenuti verranno impiegati non solo per validare la bontà del metodo, ma anche per modificare i programmi e i relativi algoritmi di calcolo in maniera tale da ottenere una simulazione informatica ancora più simile alla realtà biologica.

In conclusione, la bioinformatica appare, oggi più che mai, disciplina in costante evoluzione ed estensione, ancora poco diffusa in ambito dermatologico ma con interessanti prospettive applicative, soprattutto nell'ambito delle patologie di natura immunoallergologica, professionale ed ambientale. Il software MotiFinder si colloca in tale contesto quale possibile strumento per ampliare ed approfondire le ricerche su aspetti finora forzatamente e immeritatamente trascurati, senza la pretesa di rappresentare un punto di arrivo, ma piuttosto, di pari passo con il "moto evolutivo perpetuo" delle conoscenze nel settore, come un continuo "work in progress" dagli sviluppi non perfettamente prevedibili, ma non per

questo meno affascinanti.

Bibliografia

1. Janeway CA Jr, Travers P, Capra JD, et al. Immunobiology: the immune system in health and disease. New York: Garland Publishers, 1999.
2. Sathiamurthy M, Hickman HD, Cavett JW, et al. Population of the HLA ligand database. *Tissue Antigens* 2003; 61: 12.
3. Bailey TL, Gribskov M. Combining evidence using p-values: application to sequence homology searches. *Bioinformatics* 1998; 14: 48.
4. De Castro E, Sigrist CJA, Gattiker A, et al. ScanProsite: detection of PROSITE signature matches and ProRule-associated functional and structural residues in proteins. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: W362.
5. Pagni M, Ioannidis V, Cerutti L, et al. MyHits: improvements to an interactive resource for analyzing protein sequences. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35: W433-7.
6. Thompson WA, Newberg LA, Conlan S, et al. The Gibbs centroid sampler. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: W232.
7. Sánchez-Velasco P, Mendizábal L, Antón EM, et al. Association of hypersensitivity to the nematode *Anisakis simplex* with HLA class II DRB1*1502-DQB1*0601 haplotype. *Hum Immunol* 2000; 61: 314.
8. Benvenega S, Santarpia L, Trimarchi F, et al. Human thyroid autoantigens and proteins of *Yersinia* and *Borrelia* share amino acid sequence homology that includes binding motifs to HLA-DR molecules and T-cell receptor. *Thyroid* 2006; 16: 225.
9. Benvenega S, Guarneri F. Additional evidence that the fibril amyloid-related proteins share local regions of amino acid sequence similarity. *Amyloid* 2008; 15: 269.
10. Benvenega S, Cannavò S, Trimarchi F, et al. Confirmation of local amino acid sequence homology between human prolactin and the amyloid-related proteins. *Pituitary* 2009; 12: 368.

Dermatite da contatto linfomatoide da profumi

Cataldo Patruno, Fabio Ayala, Emanuela Fiammenghi, Donata Martellotta e Nicola Balato

Riassunto. Una paziente di 60 anni presentava, da circa 4 mesi, al volto ed al torace, papule e placche pruriginose. Istologia evidenziava diffuso infiltrato linfoide con epidermotropismo. Il patch test mostrava una reazione positiva nei confronti di profumi mix, isomorfa rispetto alle manifestazioni cliniche. Anche l'esame istologico praticato sul patch test aveva aspetti simil-linfomatoidi. L'interruzione del contatto con i profumi ed il trattamento corticosteroidico topico portavano alla risoluzione clinica. La dermatite da contatto linfomatoide (DCL) è una forma di dermatite allergica da contatto con caratteristiche cliniche ed istologiche simili al linfoma cutaneo a cellule T ed è attualmente compresa nell'ambito degli pseudolinfomi. Diverse sostanze sono riportate come sensibilizzanti in casi di DCL; fino ad oggi non sarebbero stati però descritti casi da profumi.

Parole chiave: dermatite da contatto linfomatoide, pseudolinfoma cutaneo, patch test, profumi.

Summary. *Lymphomatoid contact dermatitis from fragrances.* The case of a 60-year-old woman who experienced a 4-month history of reddish papules and plaques of the face and of the chest is reported. Mild itch was associated. Histology showed a lymphocytic dermal infiltrate, with exocytosis into the epidermis. Patch test was performed. A reaction to fragrance mix with a pattern similar to the skin lesions was registered. Histological pattern was similar, too. The patients healed after avoidance of fragrances and a few days of therapy with a topical corticosteroid. Lymphomatoid contact dermatitis (LCD) is an allergic contact dermatitis with clinical and histological findings mimicking a cutaneous T-cell lymphoma. LCD is now classified as a pseudolymphoma. Many substances can produce LCD; at the best of our knowledge, this is the first case due to fragrances.

Key words: lymphomatoid contact dermatitis, cutaneous pseudolymphoma, patch test, fragrances.

Caso clinico

Una paziente di 60 anni veniva alla nostra osservazione per la presenza, al volto (regioni frontale e geniene) ed al torace (in particolare alla regione presternale), di papule e placche di colorito rossastro (figura 1). Era riferito prurito d'intensità moderata. Le manifestazioni erano esordite da circa 4 mesi al torace e si erano successivamente estese alle altre aree, assumendo andamento cronico. Fino al momento della nostra osservazione non era stata praticata nessuna terapia. L'esame fisico della paziente era per il resto negativo, così come gli esami ematochimici di routine.

Veniva praticata biopsia incisionale di una

papula del torace. L'esame istologico (figura 2) mostrava un infiltrato linfoide superficiale. Si evidenziava, inoltre, epidermotropismo con esocitosi di linfociti nell'epidermide, associato a spongiosi. L'immunoistochimica dimostrava che l'infiltrato linfoide era prevalentemente costituito da cellule CD3+ e CD4+. Sia gli aspetti clinici che quelli istologici erano quindi compatibili con la diagnosi di linfoma cutaneo a cellule T.

Il dato istologico della spongiosi e quello clinico dell'esordio al torace, dove la paziente era solita applicare profumi, ci inducevano a effettuare patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale).



Figura 1 - Papule infiltrate del volto.

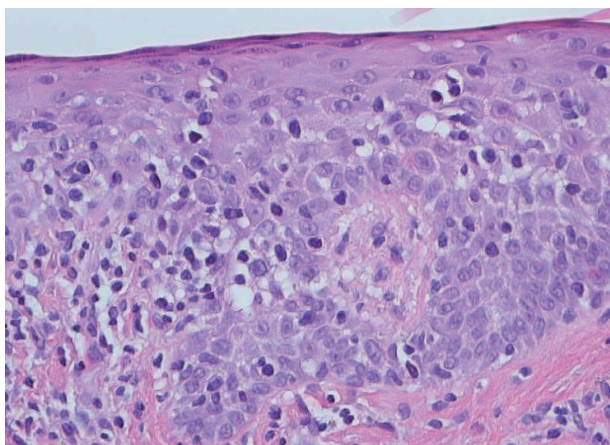


Figura 2 - Quadro istologico di una papula della regione sternale. Si osservano modesta spongiosi ed infiltrato linfocitario con epidermotropismo (ematossilina-eosina, 400x).

Veniva evidenziata una reazione positiva nei confronti di profumi mix (figura 3). La lettura, praticata dopo 48 ore, mostrava lieve eritema che, a 96 ore, si accompagnava a infiltrazione palpabile. In 7^a giornata la reazione era caratterizzata da una papula di colorito rossastro, infiltrata, con aspetti clinici isomorfi rispetto alle manifestazioni cliniche. Anche il quadro istologico era sovrapponibile a quello delle lesioni cliniche, con aspetti che richiamavano il linfoma cutaneo a cellule T. Era, pertanto, posta diagnosi di dermatite da contatto linfomatoide (DCL) da profumi.

L'interruzione del contatto con i profumi ed il trattamento corticosteroidico topico praticato per 10 giorni portavano alla risoluzione della patologia. Non si sono dimostrate recidive al follow-up dopo un anno.

Discussione

La DCL è una rara forma di dermatite

allergica da contatto, descritta per la prima volta nel 1976¹, con caratteristiche cliniche ed istologiche che richiamano il linfoma cutaneo a cellule T¹⁻⁵; è attualmente compresa nell'ambito dei cosiddetti pseudolinfomi⁴. Riguardo



Figura 3 - Patch test positivo per profumi mix (giorno 7).

alla patogenesi, si è supposto che la stimolazione dei linfociti durante la fase di ricognizione dell'antigene ne indurrebbe la blastizzazione². Nella maggior parte dei casi la DCL regredisce con l'allontanamento dell'allergene in causa e con la terapia corticosteroidica. È stata talvolta descritta l'evoluzione in linfoma vero⁵; è pertanto necessario lo stretto follow-up. Nichel, formaldeide, resina *p-ter*-butilfenolformaldeidica, fenilisopropil-*p*-fenilendiamina, etilendiamina, oro, sesquisolfuro di fosforo, glutaraldeide, cobalto naftenato, legni esotici sono riportati come causa di DCL^{1,2,4,5}, mentre non sarebbero stati finora descritti casi da profumi.

Bibliografia

1. Orbaneja JG, Diez LI, Lozano JL, et al. Lymphomatoid contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 139.
2. Evans AV, Banerjee P, McFadden JP, et al. Lymphomatoid contact dermatitis to para-tertyl-butyl phenol resin. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 272.
3. Ezzedine K, Rafii N, Heenen M. Lymphomatoid contact dermatitis to an exotic wood: a very harmful toilet seat. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 128.
4. Martinez-Morán C, Sanz-Muñoz C, Morales-Callaghan AM, et al. Lymphomatoid contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 53.
5. Hession MT, Scheinman PL. Lymphomatoid allergic contact dermatitis mimicking cutaneous T cell lymphoma. *Dermatitis* 2010; 21: 220.

Ciclosporina A nella sindrome di Lyell associata ad altre condizioni morbose

Sara Poggiali, Stefania Mei, Laura Lazzeri, Antonietta Molinu e
Maria Laura Flori

Riassunto. La sindrome di Lyell o necrolisi epidermica tossica (NET) è malattia muco-cutanea potenzialmente mortale, caratterizzata da un distacco dermo-epidermico superiore al 30% della superficie cutanea. La patogenesi della NET è ancora discussa ma implica un'apoptosi citotossico-mediata dei cheratinociti. Nella maggioranza dei casi la NET è post-medicamentosa, tuttavia altre condizioni, quali la graft versus host disease (GVHD), le neoplasie e l'AIDS, sono state descritte come potenziali cause e/o concause. Tali comorbidità condizionano e complicano l'approccio terapeutico. La gestione terapeutica dei pazienti con NET è dibattuta: prevede la sospensione del farmaco implicato e una terapia di supporto con fluidi ed antimicrobici. A causa della mancanza di studi clinici randomizzati, un trattamento ottimale non è stato stabilito. L'utilizzo di corticosteroidi ad alte dosi, così come di altri farmaci immunosoppressivi e della plasmaferesi è ancora oggetto di dibattito. Recentemente sono stati descritti casi di NET trattati con ciclosporina A (CsA). Il farmaco esercita infatti un'inibizione delle principali popolazioni cellulari coinvolte nella patogenesi della sindrome (linfociti T, macrofagi, cheratinociti), presenta importanti proprietà anti-apoptosiche e promuove la riepitelizzazione. Riportiamo la nostra esperienza relativa all'impiego di CsA in 5 pazienti con NET resistente ai corticosteroidi ad alto dosaggio, comorbidità (neoplasie, alterazioni della funzionalità epatica, infezioni) e/o età avanzata. Tutti i pazienti trattati hanno ottenuto guarigione completa in un periodo variabile da 2 a 4 settimane. Anche se limitata, la nostra esperienza evidenzia che CsA, utilizzata per un breve periodo di tempo come farmaco salvavita, può trovare impiego anche nel trattamento di pazienti che presentano come comorbidità alcune delle ben note controindicazioni al suo impiego.

Parole chiave: sindrome di Lyell, comorbidità, ciclosporina A, terapia.

Summary. *Cyclosporine A treatment for Lyell's syndrome associated with comorbidities.* Lyell's Syndrome, also known as toxic epidermal necrolysis (TEN), represents a potentially life-threatening adverse reaction characterized by a specific and extensive (more than 30%) destruction of the epidermis and mucosal epithelia, particularly of the mouth, genitalia and eyes. The TEN pathomechanism is still unknown but it is probably initiated by a toxic drug metabolism mediated by keratinocytes, leading to a self-activation of apoptosis and necrosis. These events are boosted by the additional effects of T lymphocytes and macrophages. Many comorbidities, in particular oncologic diseases, graft versus host disease, and HIV, have been associated to TEN and there is no doubt that such conditions may complicate the therapeutic approach. The treatment of TEN is still under debate and mostly based on suspected culprit drug withdrawal and supportive treatment with antimicrobial agents and fluid replacement. Due to the lack of randomized clinical trials, the optimal treatment is not known. The use of systemic corticosteroids or other immunosuppressive agents is still controversial, as is treatment with plasmapheresis. Recent reports of TEN adult patients successfully treated with cyclosporine A (CsA) have been published. CsA has many inhibitory effects on the main cell populations involved in TEN (T cells, macrophages and keratinocytes) including anti-apoptotic properties, and it also promotes re-epithelialization. We report our experience concerning the use of CsA in 5 patients suffering from TEN resistant to high-dosage steroids and suffering from comorbidities, including neoplasias, increased transaminasis, infections and old age. All the treated patients obtained complete remission in a period ranging from 2 to 4 weeks. Although limited, our experience showed that CsA, used as a "life-saving" drug for a limited period of time, can be effective in patients with comorbidities which would usually be considered a contraindication to its use.

Key words: Lyell's syndrome, comorbidities, cyclosporine A, therapy.

Introduzione

La sindrome di Lyell, conosciuta anche come necrolisi epidermica tossica (NET), è patologia rara, potenzialmente mortale, caratterizzata da una necrosi epidermica estesa a più del 30% della superficie cutanea, associata a febbre e ad un importante interessamento mucoso¹. Un'apoptosi citotossico-mediata dei cheratinociti sembra essere l'evento patogenetico più importante nei pazienti affetti da NET²; tuttavia l'argomento è ancora oggetto di discussione.

L'incidenza della NET è stimata intorno a 0,4-1,2 casi per milione di abitanti all'anno¹. A causa della rarità della malattia, l'esatta incidenza in Italia non è conosciuta, ma si presume che sia in aumento in relazione all'uso incontrollato e sconsiderato di farmaci. L'elenco dei farmaci descritti come responsabili di NET è molto esteso ed in costante aggiornamento^{3,4}. Il ruolo della regione HLA nel determinare una maggiore suscettibilità alle reazioni avverse nei confronti di farmaci spesso responsabili della NET, come allopurinolo, resta da chiarire⁵.

Numerose condizioni morbose concomitanti sembrano avere un ruolo nel favorire l'insorgenza della NET e nel determinare un decorso prognostico sfavorevole, anche se non è sempre facile stabilire quanto sia imputabile la patologia di base o quanto piuttosto lo siano le associazioni farmacologiche necessarie per la cura della patologia stessa. Tra le comorbidità descritte, le più importanti sono rappresentate dalle neoplasie^{6,7} e dalle infezioni concomitanti, HIV in particolare^{8,9}.

La gestione terapeutica dei pazienti con NET è dibattuta, e prevede la sospensione del farmaco implicato e una terapia di supporto con fluidi ed antimicrobici. A causa della mancanza di studi clinici randomizzati, un trattamento ottimale non è stato stabilito. L'utilizzo di corticosteroidi ad alte dosi, così come di altri farmaci immunosoppressivi e della plasmateresi è ancora oggetto di dibattito^{2,4}. Studi clinici recenti sottolineano come ciclosporina A (CsA) rappresenti una valida ed efficace alternativa rispetto a trattamenti ben più costosi come le immunoglobuline intravenose o la plasmateresi^{4,10,11}. Purtroppo, vista la rarità della NET gli studi sono stati condotti su casistiche limitate e pertanto necessitano ancora di ulteriori conferme. E' tuttavia intuitivo come la presenza di un'eventuale comorbidità possa complicare ulteriormente la gestione terapeuti-

ca dei soggetti affetti da NET, non solo per l'impatto della comorbidità sulle condizioni generali del paziente, ma anche per i potenziali effetti nocivi che una terapia immunosoppressiva può determinare in pazienti oncologici o infettivi.

Riportiamo la nostra esperienza relativa all'impiego di CsA in 5 pazienti con NET e comorbidità, resistente al trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio.

Materiali e metodi

I dati clinici ed anamnestici relativi ai pazienti trattati sono riassunti nella tabella I.

Tutti i pazienti presentavano una NET severa con interessamento variabile dal 40 all'80% della superficie cutanea (Figure 1a e 2a) e non erano risultati responsivi al trattamento con corticosteroidi ad alte dosi (metilprednisolone e metilprednisolone emisuccinato sodico, a dosaggi compresi tra 60 e 100 mg/die).

L'indice SCORTEN (tabella II), considerato predittivo della mortalità e calcolato secondo i criteri di Bastuji-Garin *et al*^{12,13} era pari a 4 (ovvero probabilità di decesso di 0,58) in 3/5 pazienti. Tutti i pazienti avevano valori di funzionalità renale ed epatica nei limiti della norma, con l'eccezione della paziente 5 che presentava sindrome da anticonvulsivanti e spiccate alterazioni sia della funzionalità epatica (SGOT 900 UI/l, SGPT 850 UI/l) che di quella renale (creatininemia 2,7 mg/dl) e del paziente 4 che presentava un'alterata funzionalità epatica (SGOT 250 UI/l, SGPT 350 UI/l).

La terapia con CsA è stata intrapresa a dosaggi variabili tra 4 e 5 mg/kg/die (tabella I).

Risultati

Tutti i pazienti hanno ottenuto un iniziale miglioramento del quadro cutaneo, con arresto del distacco dermo-epidermico, entro i primi 2-3 giorni di terapia e riepitellizzazione parziale delle lesioni entro i primi 10 giorni (figura 1b). Il dosaggio di CsA è stato progressivamente e lentamente ridotto basandosi sul miglioramento del quadro clinico.

Nella paziente 5 è stato osservato un decremento delle transaminasi e della creatininemia già dopo i primi 3 giorni di terapia. Gli indici di funzionalità epatica e renale sono quindi mi-

Tabella I – Dati clinici ed anamnestici dei pazienti trattati con ciclosporina A (CsA).

No.	Età' (anni)	Sesso	Comorbidità	Indice SCORTEN	Farmaci sospettati	Dosaggio CsA (mg/kg/die)	Durata trattamento (settimane)
1	29	F	HIV	2	Allopurinolo	4	3
2	82	F	Carcinoma vescicale metastatizzato	4	Non individuabile per politerapia (citalopram, ibuprofene, ciprofloxacina)	4	3
3	48	F	Linfoma non Hodgkin	4	Polichemioterapia (gemcitabina, doxorubicina liposomiale pegilato, vinorelbina)	4,5	4
4	50	M	Mononucleosi infettiva e aumento delle transaminasi; AIDS	3	Amoxicillina + acido clavulanico	5	2
5	55	F	Sindrome da anticonvulsivanti; pregresso meningioma	4	Carbamazepina	5	3

Tabella II – Modalità di calcolo dell'indice SCORTEN^{12,13}.

Fattori prognostici indipendenti	Punteggio
Età ≥ 40 anni	1
Neoplasie (organi solidi o ematologiche) presenti	1
Superficie cutanea interessata dal distacco dermo-epidermico $\geq 10\%$	1
Tachicardia ≥ 120 battiti/min	1
Azotemia > 28 mg/dl	1
Glicemia > 20 mg/dl	1
Bicarbonato sierico > 20 mEq/dl	1
SCORTEN totale	7

La probabilità di morte è stimata 0,03 per SCORTEN compreso tra 0 e 1 punto; 0,12 per SCORTEN = 2 punti; 0,35 per SCORTEN = 3 punti; 0,58 per SCORTEN = 4 punti; 0,90 per SCORTEN compreso tra 5 e 7 punti (una probabilità di 0,90 significa che il decesso è previsto in 90 su 100 pazienti).

glierati di pari passo con il miglioramento del quadro cutaneo, fino alla completa regressione ottenuta dopo 15 giorni. Un andamento analogo delle transaminasi si è verificato nel paziente 4. Anche negli altri pazienti la guarigione completa delle lesioni cutanee si è osservata in un periodo compreso tra le 2 e le 4 settimane (figura 2b).

Discussione

La NET rappresenta una patologia rara,

associata a tassi di mortalità elevati. Allo stato attuale non esistono linee guida standardizzate per il trattamento della NET, probabilmente sia a causa della bassa incidenza e della rapida progressione della malattia sia della mancanza di modelli sperimentali animali¹. Il razionale dell'impiego della CsA si basa principalmente sulla capacità di inibire alcuni dei fenomeni coinvolti nella patogenesi della NET, quali l'apoptosi dei cheratinociti e l'attivazione dei linfociti T e dei macrofagi. Arevalo *et al*¹⁰ e, più recentemente, Valeyrie-Allanore *et al*¹¹ hanno osservato che CsA in monoterapia rappresenta un trattamento più efficace rispetto ai corticosteroidi o a ciclofosfamide ed in particolare che sia la mortalità che la progressione della malattia (valutata in base alla percentuale di scollamento dermo-epidermico) appaiono significativamente ridotti nei pazienti trattati con CsA.

A differenza dei pazienti precedentemente trattati da altri, tutti i nostri pazienti presentavano importanti comorbidità ed effettive controindicazioni all'impiego di CsA. In particolare, nella paziente 2 le controindicazioni erano rappresentate da età avanzata e patologia associata (carcinoma metastatizzato), nella paziente 3 dalla comorbidità neoplastica (linfoma), nella paziente 5 dall'importante insufficienza epatica e renale. Nei pazienti 1 e 4 la controindicazione era invece rappresentata dalla concomitante

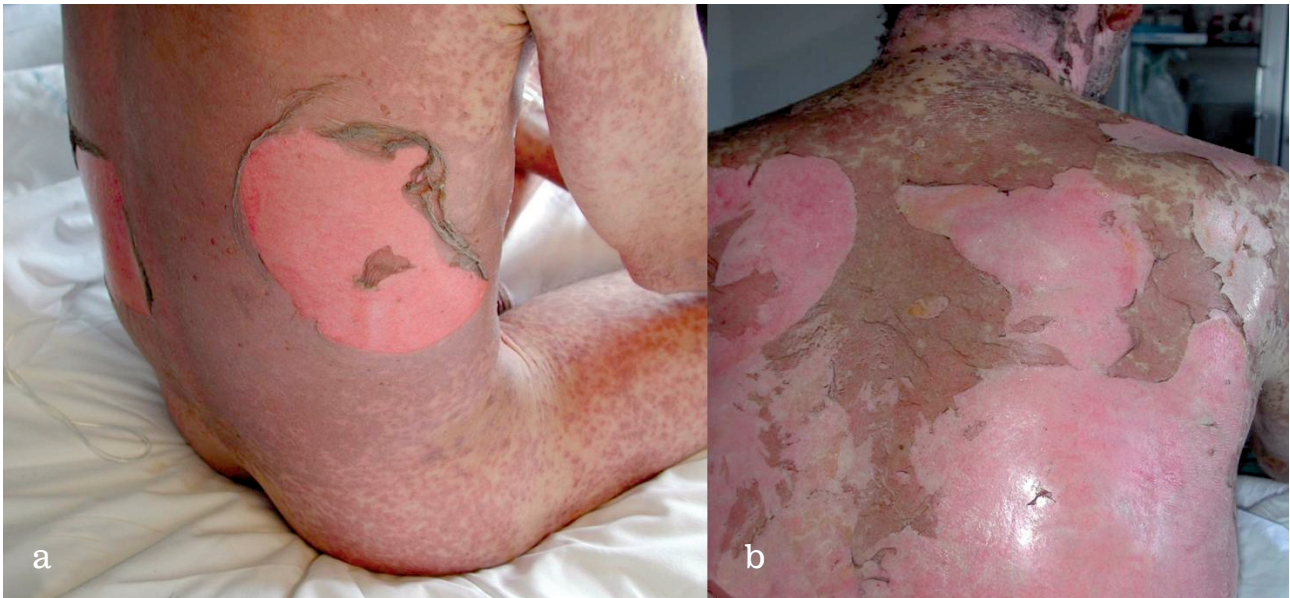


Figura 1 - Paziente n. 4: a) prima della terapia; b) dopo 10 giorni dall'inizio della terapia con ciclosporina A.

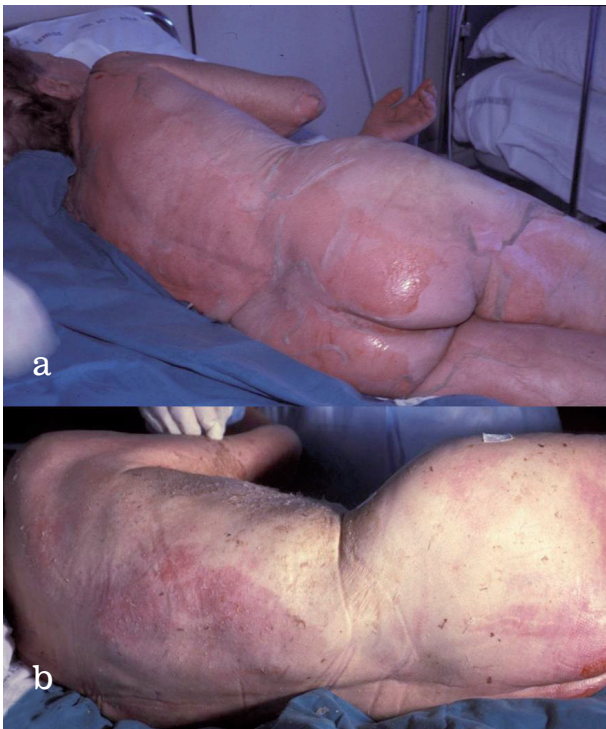


Figura 2 - Paziente n. 2: a) prima della terapia; b) dopo 4 settimane dall'inizio della terapia con ciclosporina A.

infezione da HIV, peraltro in entrambi i casi non nota e diagnosticata al momento del ricovero nel nostro reparto e, nel paziente 4 anche dalla monucleosi infettiva e dall'aumento delle transaminasi.

Secondo un recente lavoro¹⁴ condotto comunque su casistica esigua, l'infezione da HIV non rappresenterebbe più una controindicazione

assoluta all'impiego di CsA. Sembra addirittura che CsA possa inibire l'attività della glicoproteina p e favorire la penetrazione dei farmaci antiretrovirali all'interno dei linfociti T CD4 dei pazienti HIV positivi. Tuttavia, questo ultimo dato, sicuramente interessante e da approfondire anche in relazione ai pazienti con AIDS e concomitante NET, non era noto al momento dell'osservazione e del trattamento dei nostri pazienti.

In conclusione abbiamo ritenuto importante riportare la nostra esperienza per sottolineare che CsA può rappresentare una valida terapia salvavita anche in quei pazienti affetti da NET che per le concomitanti patologie, le alterazioni degli esami di laboratorio o l'età sembrerebbero presentare controindicazioni assolute all'impiego del farmaco. Sebbene studi multicentrici su casistiche più ampie sarebbero auspicabili, riteniamo che in presenza di una patologia acuta e ad alto rischio di morte, come la NET, dove l'impiego del farmaco deve essere tempestivo ma comunque di breve durata, le controindicazioni assolute, pur sempre valide per l'utilizzo in patologie croniche, non rappresentino assolutamente un ostacolo alla scelta di CsA.

Bibliografia

1. Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, et al. Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher Dial* 2010; 14:

- 354.
2. Paquet P, Piérard GE. New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf* 2010; 33: 189.
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 35.
4. Rai R, Srinvas CR. Suprapharmacologic doses of intravenous dexamethasone followed by cyclosporine in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:263.
5. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 99.
6. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, et al. Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome in oncologic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 269.
7. Schaich M, Schäkel K, Illmer T, et al. Severe epidermal necrolysis after treatment with imatinib and consecutive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2003; 82: 303.
8. Salami TA, Asalu AF, Samuel SO. Prevalence of cutaneous drug eruptions in adult nigerians with HIV/AIDS. *Niger Postgrad Med J* 2010 ; 17: 160.
9. Kouassi B, Horo K, Vilasco B, et al. Lyell's syndrome occurring in three HIV-positive patients undergoing anti-tuberculous therapy. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 247.
10. Arevalo JM, Morente JA, Gonzalez-Herrada C, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporine A. *J Trauma* 2000, 48: 473.
11. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010: 25
12. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149.
13. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, et al. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 272.
14. Hulgan T, Donahue JP, Smeaton L, Pu M, et al. Oral cyclosporin A inhibits CD4 T cell P-glycoprotein activity in HIV-infected adults initiating treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1081.

Valutazione dell'efficacia di un'emulsione con attività emolliente e lenitiva per il trattamento della cute xerotica

Cataldo Patruno, Dario Bianca, Nicola Balato e Fabio Ayala

Riassunto. La xerosi cutanea (XC) è una comune condizione che può comparire a qualunque età, coinvolgere differenti aree corporee ed essere uno dei sintomi di diverse dermopatie. Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia di un'emulsione con attività emolliente e lenitiva nel trattamento della XC. Sono stati pertanto arruolati 30 pazienti, 14 maschi e 16 femmine, di età compresa tra 25 e 65 anni (età media 51,1 anni), affetti da XC semplice (14 pazienti), eczema xerotico (asteatosico) (10 pazienti) o dermatite atopica in fase xerotica (6 pazienti). Tutti i pazienti venivano trattati a domicilio con una formulazione contenente urea e sorbitolo come agenti idratanti, polidocanolo e lattato di mentile come antipruriginosi (Idrovel® lenitivo emulsione). Il topico era applicato 2 volte al giorno per 4 settimane. Mediante un questionario che quantificava alcuni segni e sintomi (eritema, desquamazione, secchezza, prurito) si valutava dopo 14 (T_1) e 28 (T_2) giorni l'efficacia del trattamento; contestualmente, veniva misurata la perdita transepidermica d'acqua (TEWL). Il trattamento determinava riduzione della sintomatologia già a T_1 . Alla valutazione a T_2 le riduzioni percentuali erano: eritema, 83,3%; desquamazione, 90,0%; secchezza, 71,2%; prurito, 80,0%. Nello stesso periodo, la TEWL si era ridotta del 65,1%. In conclusione, la preparazione in esame ha dimostrato di essere efficace nel trattamento della XC, possedendo buone attività emolliente e lenitiva. La sensibile riduzione della TEWL può essere interpretata come indice significativo di ripristino della barriera cutanea.

Parole chiave: xerosi cutanea, eczema xerotico, dermatite atopica, idratazione cutanea, perdita transepidermica d'acqua

Summary. A study to evaluate the efficacy of a moisturizing and lenitive emulsion for the treatment of xerotic skin. Xerosis of the skin (XS) is a common condition affecting any age and any body area. It can be a sign of various skin diseases. The aim of the study was to evaluate the efficacy of a moisturizing and lenitive emulsion in patients affected with XS. 30 patients, 14 males and 16 females, aged between 25 and 65 years (mean age: 51.1 years) were studied. 14 of them were affected with simple XS, 10 with xerotic eczema, and 6 with xerotic atopic dermatitis. All the patients applied an emulsion containing urea and sorbitol as moisturizing agents, and polidocanol and menthyl lactate as lenitive agents (Idrovel® lenitive emulsion). The emulsion was applied twice a day for 4 weeks. The efficacy of the treatment was assessed by a questionnaire. Signs and symptoms such as erythema, scaling, dryness, and itch were clinically evaluated after 14 (T_1) and 28 (T_2) days by means of a 4-points scale. At the same times, transepidermal water loss (TEWL) was measured. Improvement of clinical signs was indeed achieved at T_1 . Evaluation of signs and symptoms at T_2 revealed the following data improvements: erythema, 83.3%; scaling, 90.0%; dryness, 71.2%; itch, 80.0%. T_2 - T_0 decrease of TEWL was 65.1%. In conclusion, the study preparation was efficacious for the treatment of XS due to its good moisturizing and lenitive activities. The improvement of TEWL after therapy suggests that the clinical response is related to restoration of the skin barrier.

Key words: skin xerosis, xerotic eczema, atopic dermatitis, cutaneous hydration, transepidermal water loss, therapy.

Introduzione

La xerosi cutanea (XC) è una comune condizione caratterizzata da cute secca che può

interessare individui di ogni età e coinvolgere diversi distretti cutanei. Spesso è il segno isolato di uno stato fisiologico, come accade nell'anziano o durante la stagione fredda; tal-

volta si associano fenomeni infiammatori più o meno marcati, come nel cosiddetto eczema xerotico (asteatosico). Può anche accompagnarsi a diverse patologie cutanee ed esserne uno dei caratteri clinici peculiari, come nella dermatite atopica. Alcuni fattori esogeni, quali quelli climatici, od endogeni, come variazioni ormonali, possono influire sulla gravità della XC.

Da un punto di vista patogenetico, la XC è caratterizzata dall'alterazione della funzione barriera della cute per disfunzioni sia del processo di cheratinizzazione che dell'integrità del film idrolipidico di superficie. Lo scenario entro il quale avvengono le modificazioni patologiche è, pertanto, lo strato corneo¹. Questo è formato per l'85% circa da corneociti e per il restante 15% da lipidi intercellulari. Le due componenti si dispongono in un modello classico di mattoni (corneociti) e malta (lipidi intercellulari). Questa complessa struttura, oltre ad avere una funzione di barriera, contribuisce anche all'idratazione della cute, ostacolando l'evaporazione. D'altra parte il contenuto idrico è anche assicurato dalla capacità di legare l'acqua da parte di alcune componenti dello strato corneo (lattato di sodio, mucopolisaccaridi, esosamine). Inoltre, la produzione di natural moisturizing factor, composto da fattori liberati dallo stesso strato corneo, dalle ghiandole sudoripare e da quelle sebacee, è associata ad incremento dell'attività igroscopica.

È possibile quantificare lo stato d'idratazione cutanea mediante la misurazione della perdita transepidermica d'acqua (transepidermal water loss, TEWL) non associata alla sudorazione². La TEWL, quindi, è anche un attendibile parametro per la valutazione dell'integrità della barriera cutanea. Ad esempio, l'occlusione o l'esposizione della cute ad irritanti, come sodio laurilsolfato, si associa ad incremento di TEWL, mentre il miglioramento della XC dopo trattamento con emollienti si traduce in una diminuzione di TEWL³.

Scopo dello studio è stato quello di valutare, nel trattamento della XC, l'efficacia di un'emulsione con attività emolliente svolta da urea e sorbitolo e in cui lattato di mentile e polidocanolo svolgono azione lenitiva ed antipruriginosa (Idrovel® lenitivo emulsione fluida, Savoma Medicinali SpA).

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 30 pazienti (14 maschi e 16 femmine), di età compresa tra 25 e 65 anni (età media: 51,1 anni), con diagnosi clinica di XC semplice, eczema xerotico o dermatite atopica in fase xerotica. Prima di entrare nello studio i pazienti interrompevano qualunque trattamento topico per almeno 2 settimane.

Per ogni paziente (figura 1) venivano raccolte, oltre ai dati anagrafici, informazioni anamnestiche su atopia personale e sedi di localizzazione della sintomatologia. Erano inoltre registrati parametri clinici sia oggettivi (eritema, desquamazione, secchezza) che soggettivi (prurito) prima dell'inizio del trattamento (T_0). Il trattamento veniva praticato a domicilio dai pazienti applicando il topico mattino e sera per 4 settimane. La valutazione dei parametri clinici era ulteriormente effettuata dopo 14 (T_1) e 28 (T_2) giorni ed era quantificata attribuendo ad ogni segno/sintomo un punteggio numerico compreso tra 0 e 3 (0 = assente; 1 = lieve; 2 = moderato; 3 = grave). La TEWL veniva misurata ai tempi T_0 , T_1 e T_2 , sempre nella stessa area cutanea, mediante Vapometer SWL3 (Delfin Technologies Ltd, Kuopio, Finland), in condizioni ambientali standard (temperatura ambientale: 20-22°C; umidità relativa: 45-55%) dopo almeno 20 min di adattamento ambientale.

La significatività statistica è stata valutata mediante il test di Friedman (analisi della varianza per ranghi a due criteri di classificazione).

Risultati

Dei 30 pazienti arruolati, il 46,7% (14 pazienti, 9 maschi e 5 femmine) erano affetti da XC semplice, il 33,3% da eczema xerotico (10 pazienti, 5 maschi e 5 femmine) e il 20% da dermatite atopica in fase xerotica (6 pazienti di sesso femminile). Atopia personale era presente nel 40% dei pazienti (12 pazienti, 1 maschio e 11 femmine); in particolare, atopia cutanea nel 23,3% (7 pazienti, 6 attuale e 1 anamnestic) e respiratoria nel 26,7% (8 pazienti, 6 attuale e 2 anamnestic).

La XC interessava gli arti inferiori nel 93,3% dei pazienti, gli arti superiori nel 50%, il tronco posteriore nel 20%, il tronco posteriore e le

Data ___/___/___

Cognome _____ Nome _____ Et  _____ Sesso _____

Anamnesi di atopia personale:

- NO
 SÌ attuale cutanea respiratoria
 anamnestica cutanea respiratoria

Diagnosi clinica: xerosi cutanea eczema xerotico dermatite atopica

Xerosi cutanea: sedi interessate

- Volto
 Collo
 Tronco anteriore
 Tronco posteriore
 Arti superiori
 Mani
 Arti inferiori
 Piedi

Valutazione dell'efficaciaPrima di iniziare il trattamento (T₀), dopo 14 giorni (T₁), dopo 28 giorni (T₂)A. Eritema T₀_____ T₁_____ T₂_____B. Desquamazione T₀_____ T₁_____ T₂_____C. Secchezza T₀_____ T₁_____ T₂_____D. Prurito T₀_____ T₁_____ T₂_____

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

Valutazione strumentale di TEWLPrima di iniziare il trattamento (T₀), dopo 14 giorni (T₁), dopo 28 giorni (T₂)TEWL (g/m²h): T₀_____ T₁_____ T₂_____

Figura 1 - Scheda raccolta dati e questionario di valutazione.

mani nel 16,7%, il volto ed i piedi nel 13,3%, il collo nel 10%.

Nessun paziente riferiva effetti collaterali dal trattamento con il prodotto in esame.

Lo studio quantitativo dei parametri clinici (figura 2) evidenziava miglioramento clinico gi  in T₁ con ulteriore consolidamento in T₂: eritema (T₁-T₀: -44,4%; T₂-T₁: -70,0%; T₂-T₀: -83,3%), desquamazione (T₁-T₀: -58,3%. T₂-T₁: -76,0%. T₂-T₀: -90,0%), secchezza (T₁-T₀: -47,0%. T₂-T₁: -45,7%. T₂-T₀: -71,2%) e prurito (T₁-T₀: -62,5%. T₂-T₁: -46,7%. T₂-T₀: -80,0%). Tutte le variazioni di misurazione erano statisticamente significative (p<0,001) D'altra parte, il parziale

reintegro della funzione barriera della cute era dimostrato dalla riduzione media del valore di TEWL (T₁-T₀: -32,1%; T₂-T₁: -48,6%; T₂-T₀: -65,1%) (figura 3). Anche le riduzioni di TEWL erano statisticamente significative (p<0,01).

Discussione

I dati ottenuti con la preparazione in studio appaiono confermarne l'efficacia nel trattamento della XC. I sintomi, sia oggettivi che soggettivi, si sono sensibilmente ridotti dopo 2 settimane di trattamento, con ulteriore miglio-

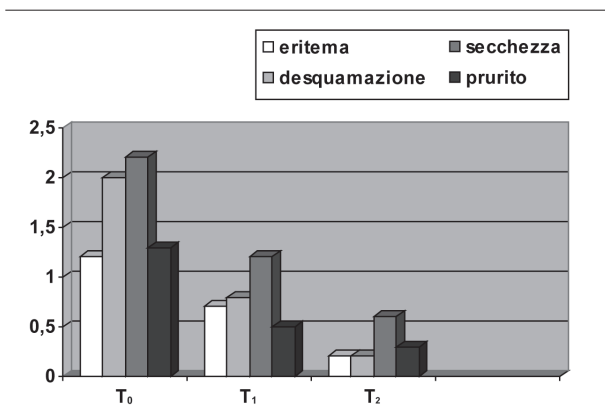


Figura 2 - Gravità dei parametri clinici registrata ai diversi tempi di valutazione.

ramento nelle 2 settimane successive. Da un punto di vista quantitativo, la riduzione è stata, per ogni singolo sintomo dopo 4 settimane di trattamento, sempre superiore al 70%, con particolare efficacia riguardo alla desquamazione, ridotta in media del 90,0%. Il prurito, sintomo che maggiormente incide sulla qualità della

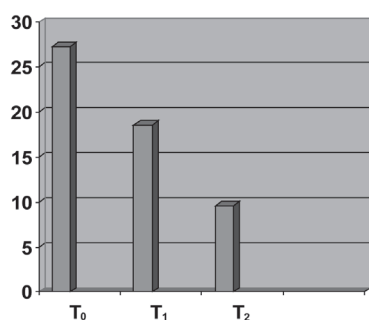


Figura 3 - Valori di TEWL (g/m²h) misurati ai diversi tempi di valutazione.

vita dei pazienti, si è ridotto in media dell'80%. Il miglioramento clinico è andato di pari passo con il reintegro della funzione barriera della cute, dimostrato dalla riduzione di TEWL del 65,1% in T₂ rispetto a T₀.

Il trattamento è stato ben tollerato dai pazienti. Infatti nessuno di essi ha riferito effetti collaterali, anche per l'assenza nella

formulazione di sostanze con significativa attività irritante o sensibilizzante. D'altra parte la formulazione in emulsione permette l'applicazione del topico anche su ampie aree corporee, migliorando in tal modo la compliance del paziente.

L'attività idratante è dovuta alla presenza di urea e sorbitolo. Il sorbitolo agisce come sostanza igroscopica mentre l'urea ha effetto osmotico legato al suo basso peso molecolare ed inoltre agisce sulla struttura secondaria delle cheratine, spezza i legami idrofobici e rende disponibili più siti di legame per le molecole d'acqua⁴.

L'effetto antipruriginoso è invece dovuto alla presenza del polidocanolo, di cui sono da tempo note le proprietà anestetiche, e del latrato di mentile che si ottiene dal mentolo per esterificazione con acido lattico⁴. Il mentolo ed i suoi derivati sembrano avere una buona attività antipruriginosa per la possibilità di agire sul recettore TRPM8⁵ nonché per le attività bloccanti i canali del calcio delle fibre nervose, mediante l'attività sui recettori kappa-oppioidi⁶.

In conclusione, in questo disegno di studio appare dimostrata l'utilità della preparazione in esame in pazienti con dermatiti in cui prevale la XC, con una conseguente applicazione pratica.

Bibliografia

1. Pons-Guiraud A. Dry skin in dermatology: a complex physiopathology. *J Eur Acad Derm Venereol* 2007; 21 (Suppl. 2): 1.
2. van der Valk PGM, Kucharekova M, Tupker RA. Transepidermal water loss and its relation to barrier function and skin irritation. In: Fluhr J, Elsner P, Berardesca E, Maibach HI (ed). *Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum*. Boca Raton: CRC Edition, 2005; 97.
3. Pinnagoda J, Tupker R, Coenraads P, et al. Prediction of susceptibility to an irritant response by transepidermal water loss. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 341.
4. Pavicic T, Steckmeier S, Kerscher M, et al. Evidence-based cosmetics: concepts and applications in photoaging of the skin and xerosis. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 431.
5. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002; 108: 705.
6. Galeotti N, Di Cesare Mannelli L, Mazzanti G, et al. Menthol: a natural analgesic compound. *Neurosci Lett* 2002; 322:145.

Indice degli Autori del volume 64 (2010)

Acciai Maria Cristina	50	Guarneri Biagio	69
Angelini Gianni	1, 25	Guarneri Fabrizio	69
Anna Virgili	54	Lazzeri Laura	78
Antelmi Annarita	13, 60	Lembo Claudio	16, 23
Apruzzi Doriana	35	Lisi Paolo	32, 43
Ayala Fabio	76, 83	Martellotta Donata	76
Balato Nicola	16, 23, 76, 83	Mei Stefania	78
Baldo Federica	54	Molinu Antonietta	78
Bianca Dario	83	Paolino Stefania	64
Bonamonte Domenico	1, 13, 25	Parodi Aurora	64
BordignonValentina	8	Parrini Laura	50
Borghesi Alessandro	28	Patrino Cataldo	16, 23, 76, 83
Bultrini Stefano	8	Pellegrini Giuseppe	13
Carpentieri Antonio	1	Poggiali Sara	78
Cassano Nicoletta	35	Raponi Francesca	19
Cavallotti Claudia	8	Romita Paolo	60
Conserva Anna	13	Sarno Oriole	54
Corazza Monica	28, 54	Scarpato Luigi	23
Cordiali-Fei Paola	8	Scatteia Vanessa	19
Cristaudo Antonio	8	Sertoli Achille	50
De Rocco Mariagrazia	8	Stingeni Luca	19, 32
Ermini Gabriele	50	Tomassini Marco Andrea	19
Ferrari Alessandra	13, 60	Vanni Emilia	50
Fiammenghi Emanuela	16, 76	Vena Gino Antonio	35
Flori Maria Laura	78	Vestita Michelangelo	35, 60
Foti Caterina	1, 13, 25, 60	Zagaria Orlando	16
Gallo Lucia	23	Zannoni Anna Elisabetta	54
Gallo Rosella	64		

Indice analitico del volume 64 (2010)

acqua potabile	50	idratazione cutanea	83
alcol oleico	13	inibitori topici della calcineurina	28
antiossidanti	25	iter diagnostico	3
antistaminici	23	ketoprofene	60
bambini	1	meccanismi patogenetici	69
bioinformatica	69	MELISA test	8
calzari barriera	54	mitomicina C	16
calzature	54	nicel solfato	1
cheilite allergica da contatto	13	orticaria da calore localizzato	23
ciclosporina A	23, 78	orticaria fisica	23
cloro	50	patch test	1, 8, 13, 16, 76
comorbidità	78	pemfigo	35
correlazioni clinico-diagnostiche	32	pemfigoide	35
corticosteroidi topici	28	perdita transepidermica d'acqua	83
cosmetici	13	prevenzione	43
dermatite allergica da contatto	1, 8	profumi	76
dermatite allergica da contatto professionale	50, 64	pseudolinfoma cutaneo	76
dermatite atopica	1, 23, 83	QSAR	8
dermatite da contatto linfomatoide	76	reazioni avverse a farmaci	16, 19, 32
dermatite da contatto sistemica	16	resine epossidiche	64
dietil-p-fenilendiamina	50	sindrome di Lyell	78
dimetile-1,3-diaminopropano	64	sindrome di Rowell	19
eczema dei piedi	54	stick protettivo per labbra	13
eczema xerotico	83	sviluppatore di colore	50
ELISpot	8	terapia	28, 43, 78
epidemiologia	1	tessuto tecnologico	54
etanercept	19	test di trasformazione linfocitaria	8
farmaci	35	test <i>in vitro</i>	8
farmaci anti-TNF	19	test per orticaria fisica	23
filtri solari	25	timerosal	1
fotoallergia da contatto sistemico	60	3,6,9-triazaundecano-1,11-diamino	64
fotodermatiti da farmaci sistemici	43	tumori cutanei	25
fotoprotezione	25	xerosi cutanea	83
HLA binding motifs	69	xilendiamina -m	64

EDITRICE



Illustrazione

ILLUSTRAZIONE
E
SERVIZI PER
L'EDITORIA
NATURALISTICA
E
SCIENTIFICA



LINEA PITIREN



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



CAPELLI



VISO



CORPO



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