

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 65, NUMERO 2, MAGGIO-AGOSTO 2011

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice



SIDAPA



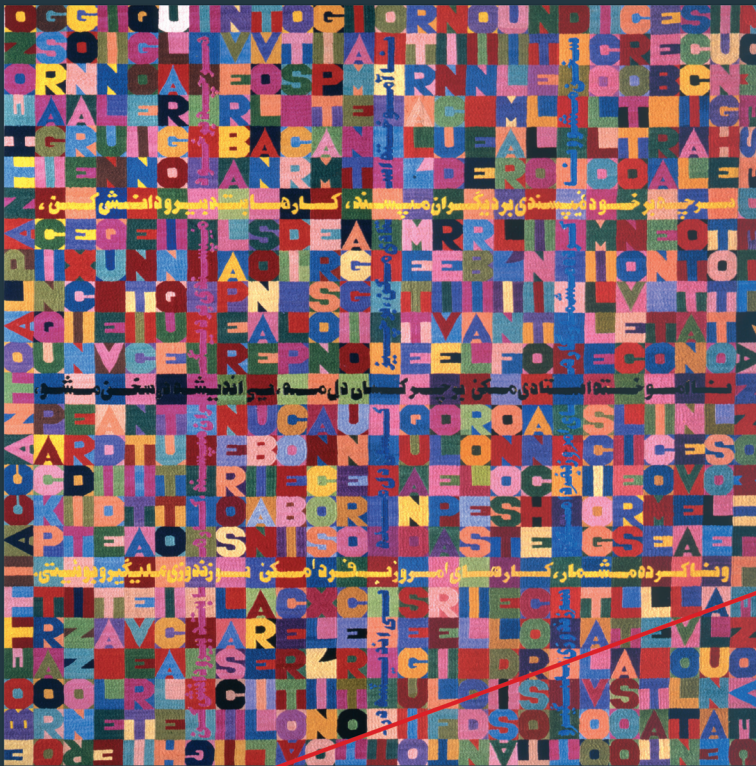
UNIVERSITÀ DI BARI
Clinica Dermatologica



Azienda Ospedaliero-Universitaria
Conorziale Policlinico di Bari



SIDeMaST



sidapa

11° congresso nazionale

bari
29
settembre
1
ottobre
2011

società
italiana
di dermatologia
allergologica
professionale
e ambientale

www.sidapabari.it

PRESIDENTI DEL CONGRESSO

Gianni Angelini
Gino Antonio Vena

COMITATO SCIENTIFICO

Giuseppe De Panfilis
Ornella De Pità
Rosella Gallo
Francesca Giusti
Paolo Lisi
Giuseppe Monfrecola
Paolo Pigatto
Donatella Schena

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Annarita Antelmi
Domenico Bonamonte
Nicoletta Cassano
Caterina Foti
Antonella Milano
Paolo Romita

CONTATTI

tel +39 080 5478919-20-27
tel +39 080 5478107
fax +39 080 5478954
d.bonamonte@dermatologia.uniba.it
c.foti@dermatologia.uniba.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

SGC Congressi
via Salvo d'Acquisto 73
81031 Aversa - Caserta
tel +39 081 8154619
tel/fax +39 081 5044177
sidapa2011@sgccongressi.it
www.sgccongressi.it

È prevista l'attribuzione
dei crediti ECM

www.sidapa.org



Annali italiani di Dermatologia

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 soc. coop.
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 Gonçalo (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)
Rossano Valsecchi (Bergamo)

Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare
nell'agosto 2011
da Dimensione Grafica
Spello (PG) - Italia

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



Monte Meru Editrice

Notizie amministrative**Abbonamenti 2011**

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 soc. coop., 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 soc. coop

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 soc. coop. 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

Psoriasi indotta da farmaci: revisione ed aggiornamento <i>Nicoletta Cassano e Gino A. Vena</i>	»	41
--	---	----

Lavori originali

Infestazione indoor da <i>Argas reflexus</i> (Ixodoidea: Argasidae): rilievi epidemiologici e clinici <i>Mario Principato, Iolanda Moretta, Igor Pivotti, Paolo Masini e Luca Stingeni</i>	»	48
---	---	----

Gli aspetti clinici minori per la diagnosi di dermatite atopica dell'adulto <i>Veronica Bellini, Licia Zeppa, Leonardo Bianchi e Paolo Lisi</i>	»	54
--	---	----

Casi Clinici

Dermatite allergica da contatto professionale da collante in lavoratore dell'industria del legno <i>Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Stefano Ermini e Laura Parrini</i>	»	61
---	---	----

Orticaria da contatto professionale con morfina <i>Maria Cristina Acciai, Antonietta Anna Molinu, Emilia Vanni, Achille Sertoli e Laura Parrini</i>	»	64
--	---	----

Dermatite e onicodistrofia allergica da contatto con unghie artificiali <i>Paolo Romita, Annarita Antelmi, Domenico Bonamonte e Caterina Foti</i>	»	67
--	---	----

Rubriche

Dermatite atopica Probiotici, prebiotici e simbiotici nella dermatite atopica: dai presupposti scientifici alle evidenze cliniche <i>Alessandro Borghi, Sara Minghetti e Monica Corazza</i>	»	71
---	---	----

Notiziario	»	76
-------------------------	---	----

Contents

Reviews

- Drug-induced psoriasis: review and update
Nicoletta Cassano and Gino A. Vena » 41

Lavori originali

- Indoor infestation by *Argas reflexus* (Ixodoidea: Argasidae): epidemiological and clinical surveys
Mario Principato, Iolanda Moretta, Igor Pivotti, Paolo Masini and Luca Stingeni » 48
- Minor diagnostic features for atopic dermatitis of adults
Veronica Bellini, Licia Zeppa, Leonardo Bianchi and Paolo Lisi » 54

Casi Clinici

- Occupational allergic contact dermatitis from a glue in a joiner
Maria Cristina Acciai, Achille Sertoli, Emilia Vanni, Stefano Ermini and Laura Parrini . . . » 61
- Occupational contact urticaria from morphine
Maria Cristina Acciai, Antonietta Anna Molinu, Emilia Vanni, Achille Sertoli and Laura Parrini 64
- Allergic contact dermatitis and nail dystrophies from artificial nails
Paolo Romita, Annarita Antelmi, Domenico Bonamonte and Caterina Foti » 67

Rubriche

- Dermatite atopica***
 Probiotics, prebiotics and synbiotics in atopic dermatitis: from theory to clinical evidences
Alessandro Borghi, Sara Minghetti and Monica Corazza » 71
- Notiziario** » 76

Psoriasi indotta da farmaci: revisione ed aggiornamento

Nicoletta Cassano e Gino A. Vena

Riassunto. Tra i vari possibili agenti in grado di scatenare e/o peggiorare la psoriasi sono inclusi numerosi farmaci. Quelli tradizionalmente associati al rischio di sviluppo e/o peggioramento di psoriasi sono i beta-bloccanti ed il litio, mentre gli antimalarici sembrano più spesso implicati nell'esacerbazione di lesioni psoriasiche. Più controverso e ancora dibattuto appare invece l'intervento eziologico dei farmaci antinfiammatori non steroidei e delle tetracicline. I farmaci con possibile o probabile ruolo di "trigger" di psoriasi comprendono, inoltre, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, terbinafina, interferoni ed imiquimod. Anche la sospensione brusca dei corticosteroidi topici o sistemici può peggiorare la psoriasi volgare e favorirne la conversione in forme eritrodermiche o pustolose. Esiste poi una lunga lista di farmaci per i quali la potenziale attività scatenante la psoriasi è incerta o supportata da segnalazioni sporadiche. In maniera interessante, in quest'ultima categoria sono stati inseriti i farmaci biologici inibitori del tumor necrosis factor per i quali è stata descritta la possibilità di indurre paradossalmente la comparsa di manifestazioni psoriasiche.

Parole chiave: psoriasi, farmaci, fattori scatenanti, reazioni avverse a farmaci.

Summary. *Drug-induced psoriasis: review and update.* It is well known that drugs can act as triggers of psoriasis in predisposed individuals. Among the most important drugs traditionally associated with the risk of developing or worsening psoriasis there are beta-blockers and lithium, whereas antimalarials appear to be implicated in the exacerbation rather than in the induction of psoriatic lesions. The etiological role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tetracyclines seems to be quite controversial and still a matter of debate. The association with psoriasis has been regarded as possible or probable for other drugs, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, terbinafine, interferons and imiquimod. The sudden interruption of treatment with topical or systemic corticosteroids may also aggravate psoriatic plaques, favoring the conversion into pustular forms or erythroderma. There is a great variety of drugs whose involvement in triggering psoriasis is still doubtful and/or supported by insufficient evidence or anecdotal reports. Interestingly, in recent years, the paradoxical phenomenon of psoriasis induction has been described in patients treated with tumor necrosis factor inhibitors.

Key words: psoriasis, drugs, triggers, adverse drug reactions.

Introduzione

La psoriasi è una malattia infiammatoria della cute, caratterizzata da una patogenesi immuno-mediata, con alterazioni a carico dell'immunità innata ed acquisita responsabili dell'attivazione dei linfociti Th1, Th17 e Th22 e dell'ipersecrezione di chemochine e citochine che promuovono l'infiammazione cutanea e l'abnorme proliferazione cheratinocitaria. Gli eventi fisiopatologici alla base delle manifestazioni psoriasiche sono il risultato dell'interazione tra una predisposizione determinata geneticamente e fattori scatenanti di

vario tipo, inclusi alcuni farmaci. È noto infatti che vari agenti farmacologici possono indurre l'insorgenza *de novo* e/o il peggioramento delle lesioni psoriasiche e, in base all'entità della correlazione, questi agenti possono essere distinti in fattori con un ruolo causale molto probabile, possibile oppure dubbio od occasionale (tabella I)¹⁻⁵.

Tra i farmaci per i quali è ben riconosciuta la capacità di indurre manifestazioni psoriasiche sono tradizionalmente compresi il litio e i beta-bloccanti, gli antimalarici di sintesi, ma anche i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), gli interferoni, le tetracicline e gli

Tabella I - *Principali farmaci implicati nell'induzione/peggioramento della psoriasi.*

Tipo di associazione	Farmaci
(Molto) probabile	Beta-bloccanti, litio, antimalarici, FANS, tetracicline
Possibile	ACE-inibitori, imiquimod, interferoni, terbinafina
Incerta o aneddotica	Acido ursodesossilico, aminoglutetimide, anti-aggreganti/anti-trombotici (dipiridamolo, clopidogrel), anti-aritmici (amiodarone, chinidina, fleicanide, propafenone), antibiotici (amoxicillina, ampicillina, claritromicina, meticillina, penicillina), anticonvulsivanti (acido valproico, carbamazepina, tiagabina), anti-COX2, antipertensivi e diuretici (acetazolamide, calcio-antagonisti diidropiridinici, clonidina, clortalidone, diltiazem, sartani), antistaminici anti-H1 (fexofenadina, terfenadina) ed anti-H2 (cimetidina, ranitidina), antipsicotici ed antidepressivi (aripiprazolo, bupropione, citalopram, clomipramina, fluoxetina, olanzapina, paroxetina, risperidone, trazodone, venlafaxina), anti-psoriasi* (acitretina, alefacept, anti-TNF, ciclosporina, efalizumab, metotressato, psoraleni), antitumorali* (clorambucile, doxorubicina, fluorouracile, imatinib mesilato, pentostatina), antivirali ed antiretrovirali (foscarnet, ganciclovir, ribavirina, ritonavir, saquinavir), digossina, gemfibrozil, glatiramer, GM-CSF, IL-2, inibitori dell'acetil-colinesterasi (rivastigmina, tacrina), inibitori di pompa protonica (omeprazolo, rabeprazolo), ioduro di potassio, ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree: gliburide, glimepiride, glipizide), letrozolo, levamisolo, mercuriali, modafinil, morfina, ormoni (contraccettivi orali, corticosteroidi, progesterone, testosterone e derivati), penicillamina, procaina, ropinirolo, sali d'oro, sulfamidici e farmaci similari, talidomide, tiabendazolo, tossina botulinica, triptani, vaccino con BCG, varenciclovir, voriconazolo

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; COX = ciclo-ossigenasi; TNF = tumor necrosis factor; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL = interleuchina; BCG = bacillo di Calmette Guerin.

* La segnalazione di psoriasi e/o del suo peggioramento durante terapia con farmaci potenzialmente attivi nel controllo delle lesioni psoriasiche⁵ (come alcuni antimetaboliti/antitumorali e soprattutto farmaci sistemici usati comunemente per il trattamento della psoriasi) suggerisce cautela nell'interpretazione dei dati.

inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). È altresì ben stabilito che la sospensione brusca dei corticosteroidi topici o sistemici può peggiorare la psoriasi volgare e favorirne la conversione in forme eritrodermiche o pustolose⁶. Esiste poi una lunga lista di farmaci per i quali la potenziale attività scatenante la psoriasi è suggerita da evidenze ancora insufficienti o da segnalazioni per lo più aneddotiche. In maniera interessante, in quest'ultima categoria sono stati inseriti i farmaci biologici inibitori di tumor necrosis factor (TNF), per i quali è stata descritta la possibilità di indurre paradossalmente la comparsa di manifestazioni psoriasiche^{5,7}.

Da un punto di vista clinico-evolutivo, possono essere differenziate forme di psoriasi nelle quali il farmaco provoca lo scatenamento o il peggioramento della malattia, che comunque continua a presentarsi e/o a progredire anche dopo l'interruzione del farmaco, da forme di psoriasi realmente indotte da farmaci, nelle quali la sospensione del farmaco porta alla risoluzione delle manifestazioni cliniche. In queste ultime, un esame clinico più approfondito spesso evidenzia le caratteristiche clinico-istologiche di una dermatite psoriasiforme

piuttosto che quelle di una vera e propria psoriasi¹. In tal senso, vi sono controversie circa l'effettiva presenza di una psoriasi indotta da farmaci in talune circostanze, così come in alcuni contesti è stata prospettata l'eventualità che alcuni casi di psoriasi farmaco-indotta siano in realtà corrispondenti ad una dermatite psoriasiforme oppure ad una sorta di fenomeno di Koebner in soggetti predisposti⁷. Clinicamente, le dermatiti psoriasiformi tendono a presentarsi con lesioni più superficiali, meno eritematose e meno desquamanti, spesso con risparmio di sedi frequentemente interessate dalla psoriasi volgare, quali gomiti e ginocchia⁷.

Un recente studio caso-controllo italiano non supporta l'esistenza di alcuna significativa associazione tra la psoriasi e l'assunzione di molteplici farmaci notoriamente incriminati nel determinismo della psoriasi⁸. Risultati diversi sono stati di contro ottenuti da autori israeliani⁹. In particolare, in un loro primo studio caso-controllo, condotto in 110 pazienti ospedalizzati per psoriasi diffusa e in 515 controlli, emergeva l'associazione tra psoriasi e assunzione di benzodiazepine (odds ratio - OR: 6,9), nitrati organici (OR: 5,0), ACE-inibitori

(OR: 4,0) e FANS (OR: 3,7). In un secondo studio cross-over in 98 pazienti, invece, la psoriasi si associava a somministrazione di ACE-inibitori (OR: 9,9), beta-bloccanti (OR: 9,9), metamizolo (OR: 4,9) e FANS (OR: 2,1)⁹. Non è comunque nota la reale correlazione esistente con l'uso dei suddetti farmaci, che potrebbe essere anche la conseguenza di particolari comorbidità associate con la malattia cutanea. Un recente studio effettuato in Svizzera su un'ampia popolazione, rappresentata da ben 36.702 soggetti con psoriasi ed altrettanti controlli appaiati per sesso e per età, non ha confermato l'associazione tra rischio di psoriasi ed uso di beta-bloccanti e di altre molecole antipertensive¹⁰.

Va infine considerato che molto spesso si incontrano nella pratica clinica pazienti affetti da psoriasi in politerapia farmacologica a causa di numerose comorbidità e che tale situazione rende piuttosto difficoltoso il riconoscimento del ruolo concausale di fattori di natura medicamentosa. Un'analisi di oltre 1.200 pazienti con psoriasi ha, per esempio, evidenziato che ben il 23% dei soggetti assumeva oltre 3 farmaci sistemici e l'11% più di 10 farmaci¹¹.

Farmaci beta-bloccanti

I farmaci beta-bloccanti, molto utilizzati per il trattamento di ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, aritmie e scompenso cardiaco, sono classificati in cardioselettivi (ad esempio, atenololo) e non cardioselettivi (ad esempio, propranololo) in base alla selettività di interazione con i recettori beta1- e beta2-adrenergici.

In modelli animali si è evidenziata la capacità di propranololo di indurre alterazioni istologiche sovrapponibili a quelle osservate nella cute psoriasica dell'uomo¹².

La possibilità di provocare e/o peggiorare la psoriasi è stata descritta con vari farmaci appartenenti al gruppo degli antagonisti dei recettori beta-adrenergici (acebutololo, alprenololo, atenololo, betaxololo, bisoprololo, carteololo, carvedilolo, cetamololo, esmololo, labetalolo, levobetaxololo, metipranolo, metoprololo, nadololo, penbutololo, pindololo, practololo, propranololo, oxprenololo, sotololo, timololo) ed è probabilmente attribuibile

a qualsiasi molecola del suddetto gruppo in virtù della somiglianza strutturale e potenziale reattività crociata^{1,4,5}. L'induzione e il peggioramento della psoriasi, persino con evoluzione in eritrodermia, sono stati riportati anche con l'applicazione di preparazioni oftalmiche contenenti beta-bloccanti per il trattamento del glaucoma¹³.

Il periodo di latenza dall'inizio della terapia sembra essere molto variabile, da pochi giorni fino a 12 mesi, essendo più breve per l'insorgenza *de novo* di forme di psoriasi pustolosa e per il peggioramento di una psoriasi preesistente¹. I motivi di questa notevole variabilità non sono stati identificati, ma potrebbero includere peculiarità etniche, genetiche ed individuali.

La patogenesi della psoriasi indotta o peggiorata da farmaci beta-bloccanti non è chiara, pur essendo state avanzate varie ipotesi¹², come l'innescò di una reazione di ipersensibilità ritardata, l'alterata trasformazione linfocitaria o la riduzione del secondo messaggero, adenosina monofosfato ciclico (AMPc), a livello intracellulare. Il decremento dell'AMPc, secondario al legame del farmaco beta-bloccante con i recettori beta-adrenergici a livello epidermico, può causare una riduzione dei livelli di calcio intracellulare favorendo in tal modo la proliferazione e l'inibizione della differenziazione dei cheratinociti e la stimolazione dei polimorfonucleati neutrofili^{2,12}. Uno studio *in vitro* sui linfociti T ottenuti da soggetti psoriasici e stimolati con fitoemagglutinina ha evidenziato che il propranololo potenzia l'attività delle tirosin-chinasi intracellulari, notoriamente implicate nell'attivazione linfocitaria¹⁴.

Litio

I sali di litio sono usati in campo psichiatrico, principalmente per il trattamento della psicosi maniaco-depressiva e del disturbo bipolare. Gli eventi avversi cutanei sono quelli più frequentemente riportati durante la somministrazione del litio, potendo interessare dal 3,4% al 45% dei casi; tra questi, quelli più comuni sono le eruzioni acneiformi e psoriasiformi e la psoriasi¹⁵. Il litio tra l'altro tende ad avere una scarsa maneggevolezza sotto il profilo di tollerabilità a causa della limitata

ampiezza del range terapeutico (compreso tra 0,6 e 1,2 mEq/L); inoltre, il rischio di reazioni avverse multisistemiche aumenta notevolmente superando la concentrazione plasmatica di 1,5 mEq/L¹. A volte, pertanto, le riacutizzazioni o la comparsa di psoriasi sono l'epifenomeno dell'attività del farmaco e sono successive al miglioramento del tono dell'umore⁵.

La terapia con sali di litio è stata associata a nuova insorgenza di psoriasi a placche, deterioramento di placche pre-esistenti fino anche allo sviluppo di eritrodermia, psoriasi pustolosa e psoriasi ungueale, ma una delle manifestazioni più precoci in molti pazienti è la psoriasi del cuoio capelluto^{1,5}. La psoriasi durante il trattamento con litio sembra manifestarsi in maniera più precoce nelle forme pustolose rispetto a quelle volgari. Il periodo di latenza è, comunque, abbastanza lungo, essendo stato stimato in media intorno a 20 settimane. Un'esperienza controllata su una piccola casistica ha indicato l'utilità della somministrazione di inositolo nel controllo della psoriasi aggravata o indotta da litio in assenza di influenza sulla psoriasi comune¹⁶.

Da un punto di vista biomolecolare, il litio può interferire con vari eventi dotati di rilevanza patogenetica nella psoriasi^{2,12}: stimolazione della crescita cellulare; inibizione della differenziazione cellulare; attivazione dei granulociti neutrofili, con aumento del loro numero, turn-over e chemiotassi; aumento della risposta linfocitaria nei confronti dei mitogeni e, nei linfociti di soggetti psoriasici, aumento della fosforilazione della tirosina intracellulare¹⁴; inibizione di inositolo-1-fosfato; induzione della secrezione di interferon (IFN)-gamma, interleuchina (IL)-2, IL-6 e transforming growth factor (TGF)-alfa; alterazione dei livelli di AMPc (anche se in quest'ultimo caso gli effetti mutano radicalmente in base alla durata del trattamento). Studi su modelli animali hanno dimostrato che l'applicazione topica di litio carbonato provoca la formazione di lesioni contraddistinte da ispessimento epidermico ed infiltrato infiammatorio dermico composto da cellule mononucleari e polimorfonucleate¹⁷. Tuttavia, alcuni Autori¹⁸ hanno ipotizzato che l'influenza del litio sul determinismo della psoriasi si eserciti selettivamente sui cheratinociti, considerando anche che il farmaco non sembra condizionare il decorso di altre patologie infiammatorie croniche linfocito-mediate.

Dati recenti documentano la capacità del litio di causare inibizione dell'enzima glicogeno-sintetasi chinasi-3 e l'attivazione del nuclear factor of activated T-cells (NFAT) direttamente nei cheratinociti¹⁸.

Antimalarici di sintesi

Si ritiene che gli antimalarici siano per lo più coinvolti nel peggioramento della psoriasi, con possibilità di conversione verso forme pustolose ed eritrodermiche, piuttosto che nell'induzione *de novo* delle lesioni cutanee¹⁹. Per questo motivo, la psoriasi viene comunemente considerata una controindicazione all'uso degli antimalarici. Si pensa anche che questo peggioramento riguardi soprattutto forme di psoriasi non fotosensibile¹. Casi di psoriasi esacerbata dall'uso di antimalarici sono stati evidenziati durante il trattamento di concomitante artrite o di lupus eritematoso associato a psoriasi oppure in corso di profilassi antimalarica. In uno studio si è notata l'esacerbazione della psoriasi in circa il 31% dei soggetti psoriasici trattati con antimalarici, oltre alla possibilità di rapida comparsa di eritrodermia in corso di terapia con idrossiclorochina²⁰. Il peggioramento delle lesioni cutanee è stato pure registrato nel 42% circa dei casi nell'ambito di un gruppo di soldati con psoriasi sottoposti a profilassi antimalarica con clorochina durante la guerra del Vietnam²¹.

Per quanto concerne il periodo di latenza, esso sembra essere in media di 3 settimane; molto più lungo (in media circa 40 settimane) appare quello necessario per lo sviluppo di eruzioni pustolose associate a psoriasi pre-esistente.

L'effetto scatenante la psoriasi attribuito agli antimalarici potrebbe essere dovuto ad alterazioni dell'attività della transglutaminasi, un enzima coinvolto nella proliferazione cheratinocitaria, dal momento che gli antimalarici hanno una struttura chimica simile a quella della dansil-putrescina, un potente inibitore della transglutaminasi². Mediante questa azione, gli antimalarici potrebbero creare un'alterazione precoce della barriera cutanea, sufficiente, in soggetti predisposti, a stimolare la proliferazione cheratinocitaria e di conseguenza ad innescare un peggioramento delle lesioni psoriasiche²². Si è inoltre

supposto che un meccanismo rilevante nella genesi del danno della barriera epidermica potrebbe essere rappresentato dall'inibizione della sintesi del colesterolo provocata dagli antimalarici²³.

FANS

I FANS sono tradizionalmente implicati nell'induzione e nel peggioramento della psoriasi, come descritto con l'uso sistemico di fenilbutazone ed indometacina o l'applicazione topica di quest'ultima²⁴⁻²⁷. Anche un recente studio ha dimostrato un'associazione significativa tra psoriasi e somministrazione di FANS⁹. Tuttavia, l'evidenza a supporto del ruolo scatenante la psoriasi per questi farmaci non è globalmente considerata sufficiente e non è accettata unanimemente, tenuto anche conto del fatto che questi farmaci sono diffusamente impiegati nell'artrite psoriasica.

Molto breve sembra il periodo di latenza, essendo stato stimato nell'ordine di poche settimane (in media 1,6). La patogenesi della psoriasi indotta o aggravata dai FANS potrebbe essere ricondotta all'accumulo di leucotrieni secondario all'inibizione della ciclo-ossigenasi^{1,4}.

Tetracicline

L'effetto degli antibiotici sul decorso della psoriasi è alquanto controverso, dal momento che per alcuni di questi farmaci (soprattutto rifampicina, penicillina ed eritromicina) è stata osservata un'influenza positiva sul decorso della malattia verosimilmente da correlare alla bonifica di foci infettivi (come quelli faringo-tonsillari).

Tra i farmaci antimicrobici più incriminati ci sono le tetracicline, associate, secondo alcuni Autori^{1,28}, al peggioramento della psoriasi in circa il 4% dei casi. Uno studio²⁹ su 462 pazienti psoriasici interrogati attraverso un questionario specifico ha rilevato, in 19 casi, un peggioramento delle manifestazioni cutanee in seguito alla somministrazione orale di tetracicline, mentre 5 pazienti avevano manifestato un deterioramento severo della psoriasi dopo terapia con una molecola appartenente al gruppo delle tetracicline.

I meccanismi patogenetici principali proposti per spiegare la psoriasi indotta da tetracicline consistono nella riduzione dell'AMPc intracellulare o nell'interazione con l'acido arachidonico e/o i suoi metaboliti. Un'altra ipotesi patogenetica concerne il potenziale innesco di una reazione di fotosensibilità in grado di indurre un fenomeno di isomorfismo reattivo in soggetti predisposti. Le tetracicline sembrano, infine, presentare un particolare tropismo per la cute psoriasica, accumulandosi molto di più nella cute affetta da psoriasi rispetto a quella non lesionale¹.

Altri farmaci

Gli ACE-inibitori sono stati incriminati nell'insorgenza e nell'esacerbazione della psoriasi con un periodo di latenza intermedio, compreso tra 4 e 12 settimane. La base patogenetica sarebbe rappresentata dall'accumulo di chinine, direttamente legato al loro meccanismo d'azione⁷. L'associazione tra l'uso di questi farmaci ed il rischio di psoriasi è emersa anche dai risultati di uno studio caso-controllo su 110 pazienti e da uno studio cross-over su 98 pazienti in Israele⁹.

I sartani sono stati associati con la psoriasi, anche se in modo meno significativo rispetto agli ACE-inibitori³⁰. La base patogenetica potrebbe risiedere nell'aumento di angiotensina II, dotata di effetti mitogeni nei confronti dei cheratinociti⁷.

Terbinafina può causare l'insorgenza di psoriasi pustolosa, come anche il peggioramento di psoriasi pre-esistente^{31,32}.

L'uso degli interferoni (IFN-alfa e meno frequentemente IFN-gamma ed IFN-beta) è stato legato al rischio di esacerbazione della psoriasi, oltre che allo sviluppo di numerose altre patologie di pertinenza dermatologica³³. Molte segnalazioni riguardano comunque la somministrazione di IFN-alfa in pazienti con epatite B e, anche in associazione a ribavirina, in quelli con epatite C³⁴⁻³⁷. Recentemente è stato riportato un caso di peggioramento di psoriasi cutanea con comparsa *de novo* di artropatia in corso di trattamento con IFN-beta per sclerosi multipla³⁸. È stata pure descritta la comparsa di nuove lesioni psoriasiche in sede di iniezione di IFN-gamma a livello della cute non lesionale di un soggetto con psoriasi³⁹.

Lo scatenamento della psoriasi in corso di somministrazione di interferoni può manifestarsi dopo poche settimane dall'inizio della terapia ma anche fino a 6 mesi dopo, e talora è stata riconosciuta una correlazione tra severità delle manifestazioni cliniche e dosaggio^{4,7}.

Ben noto è il ruolo immunostimolante degli interferoni nella cascata di eventi correlati alla psoriasi ed, in particolare, cruciale importanza è rivestita dalla produzione di IFN-alfa da parte delle cellule dendritiche plasmacitoidi nella fase precoce di formazione delle lesioni psoriasiche⁴⁰.

Non sorprende la descrizione di alcuni casi di psoriasi in corso di terapia con imiquimod, in virtù della capacità del farmaco di indurre il rilascio massivo di citochine proinfiammatorie (tra cui IFN-alfa, IFN-gamma, TNF-alfa) e di stimolare la risposta immune innata ed adattativa^{41,42}.

Decisamente intrigante è la possibilità, seppure relativamente infrequente, di comparsa di psoriasi in corso di trattamento con antagonisti del TNF (anticorpi monoclonali e proteina di fusione recettoriale), ben noti per la loro efficacia nella malattia psoriasica. Questo fenomeno è stato descritto con tutte le molecole anti-TNF, sia sotto forma di induzione *de novo* di psoriasi in pazienti trattati per altre condizioni o come peggioramento di psoriasi pre-esistente od ancora come insorgenza di forme cliniche (ad esempio, pustolose palmo-plantari) mai manifestatesi in precedenza. Il meccanismo responsabile di tale effetto paradossale non è noto, ma un ruolo importante potrebbe essere svolto dall'induzione di IFN-alfa⁴³. Secondo alcuni Autori⁴⁴ e per lo meno in alcuni casi, l'eruzione non consisterebbe in una vera psoriasi ma piuttosto in una dermatite psoriasiforme.

Una revisione di 120 casi di psoriasi e rash psoriasiformi durante terapia con farmaci anti-TNF ha riportato un periodo medio di latenza di circa 9,5 mesi. Nei 47 casi inclusi nell'analisi che avevano interrotto la terapia anti-TNF, 21 avevano ottenuto la remissione completa della precedente psoriasi, 20 un miglioramento parziale, mentre in 3 la malattia cutanea era stabile malgrado la sospensione della terapia⁴⁵. Un lavoro più recente ha revisionato un totale di 207 casi di induzione di psoriasi in pazienti trattati con anti-TNF (infliximab nel 59% dei casi, adalimumab nel

22% ed etanercept nel 19%) per condizioni varie (artrite reumatoide nel 43% dei casi, spondiloartriti sieronegative nel 26% e malattie infiammatorie croniche intestinali nel 20%)⁴⁶. Le forme cliniche corrispondevano a psoriasi pustolosa nel 56% dei pazienti osservati, psoriasi a placche nel 50% e guttata nel 12%, con il 15% dei pazienti che presentavano più di una forma clinica. L'analisi non svelava in apparenza la presenza di alcun particolare fattore predisponente. La continuazione del farmaco anti-TNF è stata possibile nel 66% dei pazienti. In alcuni casi, sono state osservate dermatiti psoriasiformi del cuoio capelluto con alopecia concomitante⁴⁷.

Bibliografia

1. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159.
2. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, et al. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol* 2006; 25: 1.
3. Hauben M, Reich L, Magliano S, et al. Drug-induced psoriasis: results from pharmacovigilance tools under investigation. *Cutan Ocul Toxicol* 2008; 27: 55.
4. Litt JZ. Drug eruption reference manual including drug interaction. 14th Edition. London: Informa Healthcare, 2008.
5. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, et al. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1351.
6. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1007.
7. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl* 2009; 83: 59.
8. Naldi L, Chatenoud L, Belloni A, et al. Medical history, drug exposure and the risk of psoriasis: evidence from an Italian case-control study. *Dermatology* 2008; 216: 125.
9. Cohen AD, Bonnef D, Reuveni H, et al. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 299.
10. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, et al. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 1299.
11. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 32.
12. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 426.
13. Puig L, Goñi FJ, Roqué AM, et al. Psoriasis induced by ophthalmic timolol preparations. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 455.
14. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schultewolter T, et al. Tyrosine phosphorylation in psoriatic T cells is modulated by drugs that induce or improve psoriasis. *Dermatology* 1995; 191: 217.
15. Yeung CK, Chan HH. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 3.
16. Allan SJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking

- lithium: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150: 966.
17. Lin XR, Huang T, Yang CM. Histological changes induced by application of lithium carbonate to mouse ear skin. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 280.
 18. Hampton PJ, Jans R, Flockhart RJ, et al. Lithium regulates keratinocyte proliferation via glycogen synthase kinase 3 and NFAT2 (nuclear factor of activated T cells 2). *J Cell Physiol* 2011 Jun 15. doi: 10.1002/jcp.22872.
 19. Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 221.
 20. Slagel GA, James WD. Plaquenil-induced erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 857.
 21. Kuflik EG. Effect of antimalarial drugs on psoriasis. *Cutis* 1980; 26: 153.
 22. Wolf R, Schiavo AL, Lombardi ML, et al. The in vitro effect of hydroxychloroquine on skin morphology in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 154.
 23. Namazi MR. Aggravation of psoriasis by antimalarials: a comment on the pathogenic mechanism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 675.
 24. Reshad H, Hargreaves GK, Vickers CF. Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br J Dermatol* 1983; 109: 111.
 25. Powles AV, Griffiths CE, Seifert MH, et al. Exacerbation of psoriasis by indomethacin. *Br J Dermatol* 1987; 117: 799.
 26. Lazarova AZ, Tsankov NK, Zlatkov NB. Psoriasis induced by topically applied indomethacin. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 260.
 27. Mizuashi M, Kuramoto Y, Aiba S, et al. Juvenile localized annular pustular psoriasis developing severe exacerbation after topical indomethacin application. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1262.
 28. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 16: 333.
 29. Tsankov N, Botev-Zlatkov N, Lazarova AZ, et al. Psoriasis and drugs: influence of tetracyclines on the course of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 629.
 30. Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, et al. Psoriasis induced by losartan therapy: a case report and review of the literature. *Am J Ther* 2011; 18: e78.
 31. Szepietowski JC. Terbinafine exacerbates psoriasis: case report with a literature review. *Acta Dermatovenerol Croat* 2003; 11: 17.
 32. Tokuyama Y, Senoh A, Setsu N, et al. Pustular psoriasis induced by terbinafine: differential diagnosis from acute generalized exanthematous pustulosis. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 725.
 33. Paquet P, Piérard-Franchimont C, Arrese JE, et al. Effets indésirables cutanés des interférons. *Rev Med Liege* 2001; 56: 699.
 34. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000; 76: 365.
 35. Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. *Chemotherapy* 2005; 51: 167.
 36. Ketikoglou I, Karatapanis S, Elefsiniotis I, et al. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 107.
 37. Horev A, Halevy S. New-onset psoriasis following treatment with pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 760.
 38. La Mantia L, Capsoni F. Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31: 337.
 39. Fierlbeck G, Rassner G, Müller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma: results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351.
 40. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202: 135.
 41. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1490.
 42. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 2009; 182: 5836.
 43. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1081.
 44. Seneschal J, Lepreux S, Bouyssou-Gauthier ML, et al. Psoriasiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 77.
 45. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 1.
 46. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 233.
 47. Doyle LA, Sperling LC, Baksh S, et al. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol* 2011; 33: 161.

Infestazione indoor da *Argas reflexus* (Ixodoidea: Argasidae): rilievi epidemiologici e clinici

Mario Principato¹, Iolanda Moretta¹, Igor Pivotti², Paolo Masini² e Luca Stingeni³

Riassunto. Introduzione: l'infestazione delle abitazioni da parte di *Argas (A.) reflexus* (Acari: Argasidae) è di frequente riscontro e si correla alla presenza di piccioni, ospiti delle larve di questa zecca. Occasionalmente tale acaro, sia nello stadio larvale che in quelli di ninfa e adulto, punge l'uomo rendendosi responsabile di manifestazioni cutaneo-mucose di gravità variabile, fino allo shock anafilattico. **Obiettivo:** studiare le correlazioni tra i dati clinici e quelli epidemiologici dei soggetti parassitati da *A. reflexus* in ambiente domestico e lo stadio evolutivo di questo acaro. **Materiali e metodi:** lo studio è stato condotto su 46 soggetti (28 femmine e 18 maschi) nelle cui abitazioni è stata documentata infestazione da parte di *A. reflexus*. Leziologia dell'infestazione è stata precisata mediante l'Esame Diretto delle Polveri Ambientali (EDPA); i dati clinico-epidemiologici relativi alle manifestazioni cliniche, con particolare riferimento alla morfologia, numerosità e sede di localizzazione delle lesioni cutanee, nonché alla loro stagionalità, sono stati correlati agli stadi evolutivi di *A. reflexus*. **Risultati:** 19 episodi di infestazione (41,3%) sono risultati causati da larve di questa zecca, soprattutto in primavera; 27 (58,7%) da ninfe e adulti, sia in primavera (marzo-maggio) che in tarda estate (soprattutto settembre). Le lesioni cutanee correlate a larve e protoninfe di *A. reflexus* erano rappresentate da piccole papule multiple, con frequente interessamento sistemico (febbre, cefalea, brividi, sudorazione, a volte anche tachicardia e nausea). Quelle indotte da esemplari adulti, invece, erano noduli per lo più isolati, centrati da un'area necrotico-emorragica ad evoluzione crateriforme, spesso in assenza di coinvolgimento sistemico. **Conclusioni:** l'infestazione domestica di *A. reflexus* è causa per l'uomo di manifestazioni cutaneo-mucose con estrinsecazione clinica diversa in rapporto allo stadio evolutivo della zecca. La tecnica EDPA si è rivelata metodo diagnostico indispensabile per precisare precocemente le infestazioni larvali da parte di questa zecca.

Parole chiave: *Argas reflexus*, zecca molle, stadio evolutivo, infestazione indoor, esame diretto delle polveri ambientali.

Summary. *Indoor infestation by Argas reflexus (Ixodoidea: Argasidae): epidemiological and clinical surveys.* Introduction: house infestation by *Argas (A.) reflexus* (Acari: Argasidae) is frequently found; it correlates to the presence of pigeons, hosts of the larvae of this tick. Occasionally this mite, both in the larval stage and in the nymph and adult stages, bites man causing skin and mucous manifestations of variable severity up to anaphylactic shock. **Objective:** to study the correlations between clinical and epidemiological data of subjects parasitized by *A. reflexus* in a domestic environment and the developmental stage of the tick. **Materials and methods:** the study was performed on 46 subjects (28 females and 18 males) in whose houses infestation by *A. reflexus* have been documented. The cause of the infestation was carried out using the method of Environmental Dust Direct Examination (EDDE); clinical and epidemiological data related to the type of clinical manifestations, particularly concerning morphology, number and localization of skin lesions, as well as their seasonality, were related to the developmental stages of this tick. **Results:** 19 episodes of infestation by *A. reflexus* (41.3%) were caused by larvae of the tick, especially in spring, 27 (58.7%) were caused by nymphs and adults, both in spring (in March-May) and in late summer (especially in September). Skin lesions related to larvae and protonymphs were multiple small papules, often with systemic involvement (fever, headache, chills, sweating, sometimes even tachycardia and nausea). Those induced by adult ticks were mostly solitary nodules with central hemorrhagic-necrotic area becoming crater-like and almost never with systemic involvement. **Conclusions:** domestic infestation by *A. reflexus* is the cause of skin lesions in humans that vary in relation to the developmental stage of the tick. The use of EDDE has proved to be an indispensable diagnostic method to detect larval infestation by *A. reflexus* that in no other way can be diagnosed at an early stage.

Key words: *Argas reflexus*, soft tick, indoor infestation, developmental stage, Environmental Dust Direct Examination.

¹Dipartimento di Scienze biopatologiche ed Igiene delle Produzioni animali e alimentari, Università di Perugia; ²Centro di ricerca Urania, Perugia; ³Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia.

Prof. Mario Principato, Dipartimento di Scienze biopatologiche ed Igiene delle Produzioni animali e alimentari, Facoltà di Medicina veterinaria, Via San Costanzo 4, 06126 Perugia (gabriprinc@virgilio.it).

Il lavoro è stato presentato come poster e premiato al 10° Congresso della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA), Perugia, 4-6 novembre 2010.

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 20 giugno 2011.

Introduzione

Argas (A.) reflexus (Ixodoidea: Argasidae) è una zecca molle, tipica dei piccioni e di frequente riscontro nelle abitazioni dove occasionalmente punge l'uomo^{1,2}. Il suo ingresso negli ambienti domestici è correlato con la presenza di volatili, in particolare di piccioni che frequentano i balconi e i davanzali ma, soprattutto, i tetti delle case, i cornicioni e gli spazi riparati dove, non di rado, nidificano. E' poco noto, tuttavia, che i piccioni veicolano soltanto le larve di *A. reflexus*, gli unici stadi evolutivi di questa zecca a lunga permanenza sui volatili (almeno 11 giorni). Gli stadi di ninfa e adulto, infatti, si nutrono sui piccioni solo per pochi minuti (comunque per meno di un'ora), quando essi si trovano nei loro nidi o nei luoghi di sosta e di riposo³. In considerazione di ciò si distingue una responsabilità diretta dei volatili nel trasporto delle larve di *A. reflexus* ed una loro responsabilità indiretta nell'ingresso autonomo di questi parassiti nelle abitazioni. E' infatti usuale che sia le ninfe che gli adulti di questa zecca penetrino autonomamente nelle abitazioni attraverso porte e finestre, guidati dal fototropismo negativo e attratti dall'alta concentrazione di anidride carbonica che emettiamo all'interno delle nostre case quando respiriamo (chemiotropismo positivo). Pertanto, anche se i piccioni fungono in ogni caso da veicolo parassitario, il loro ruolo è diversificato a seconda che l'infestazione sia causata da larve, da ninfe o da adulti.

Scopo del presente lavoro è stato quello di correlare i dati clinico-epidemiologici dei soggetti parassitati da *A. reflexus* in ambiente domestico allo stadio evolutivo di questo acaro. Il suo isolamento e la sua caratterizzazione sono stati effettuati, nel corso degli ultimi 3 anni, dal Centro di ricerca Urania di Perugia mediante l'Esame Diretto delle Polveri Ambientali (EDPA)⁴.

Materiali e metodi

Il nostro studio è stato condotto su 46 soggetti (28 femmine e 18 maschi; età media: 42,3 anni; range: 6 mesi-68 anni) con parassitosi umana da *A. reflexus*. Il parassita è stato isolato nelle abitazioni ubicate nel comune di Perugia, per lo più del centro storico della città.

La precisazione eziologica dell'infestazione dell'ambiente domestico è stata effettuata mediante EDPA[®] eseguito nel Centro di ricerca Urania di Perugia. In breve, le polveri domestiche, raccolte manualmente dai pazienti sul pavimento di ogni stanza della propria abitazione e poste in contenitori di plastica ben etichettati, erano sottoposte a valutazione immediata a secco attraverso uno stereomicroscopio. Seguiva la loro setacciatura e poi una fase di osservazione microscopica in immersione con cloruro di sodio, previa filtrazione del materiale. Infine era eseguito un esame del sedimento ottenuto con l'utilizzo di una soluzione idroalcolica. In ciascuna di queste fasi di osservazione, gli artropodi *in toto* o le loro tracce, rilevati allo stereomicroscopio o al microscopio ottico, sono stati isolati attraverso l'utilizzo di microaghi a punta piatta e poi posti a chiarificare, per 1-5 giorni, in acido lattico, prima di essere preparati su vetrino nella soluzione di Berlese. Infine sono stati effettuati l'identificazione delle tracce isolate, la preparazione su vetrino e l'osservazione al microscopio ottico in contrasto di fase, la valutazione tassonomica e, relativamente agli *Ixodida*, l'identificazione di specie attraverso l'utilizzo delle chiavi analitiche di Manilla³.

I dati clinico-anamnestici ed epidemiologici di questi soggetti, relativi a morfologia, sede di localizzazione, numerosità e stagionalità delle manifestazioni cutanee, sono stati correlati allo stadio evolutivo dell'agente infestante.

Risultati

I dati in nostro possesso documentano che in 19 dei 46 casi (41,3%) di infestazione da *A. reflexus* sono state isolate larve di questo acaro (figura 1a); nei rimanenti 27 (58,7%) sono stati evidenziati lo stadio di ninfa (figura 1b) e quello di adulto (figura 1c).

L'isolamento delle larve è risultato concentrato nel periodo marzo-maggio in 15/19 casi, di cui 12 tra marzo e aprile; i rimanenti 4 casi erano relativi alla stagione autunnale (settembre-novembre) (figura 2). In questi casi le lesioni papulose presentavano diametro di 1-2 mm e alone eritematoso di 6-7 mm, spesso centrate da crosta siero-ematica in quanto pruriginose (figura 3a); erano multiple e localizzate in sedi coperte da indumenti e non (tabella I). Quasi

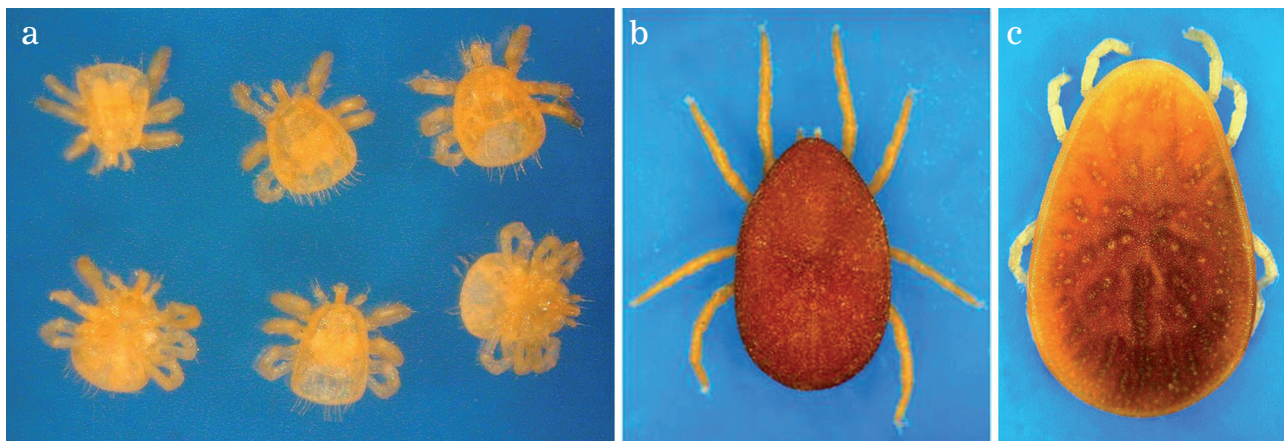


Figura 1 - Stadi evolutivi di *Argas reflexus*: larva (a), ninfa (b) e adulto (c).

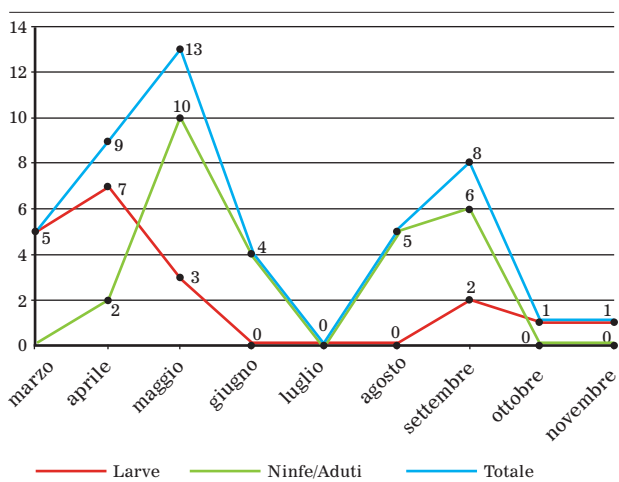


Figura 2 - Distribuzione stagionale dei casi studiati in rapporto allo stadio evolutivo di *Argas reflexus*.

sempre, fatta eccezione per 3 casi caratterizzati da basso grado di infestazione, vi era interessamento sistemico caratterizzato da rialzo febbrile (37,3-38°C), cefalea, brividi, sudorazione e, a volte, tachicardia e nausea; raro il riscontro di orticaria diffusa e lieve difficoltà respiratoria (2/19). In un neonato di 6 mesi sono state rilevate larve ancora adese alla cute (figura 4).

Quando coinvolto lo stadio di ninfa/adulto, la distribuzione temporale dei casi andava da metà aprile a metà giugno in 16, di cui 10 a maggio, e da agosto a settembre in 11 (figura 2). I pazienti presentavano lesioni per lo più singole (15/27) o in numero contenuto (2 o 3 in 12/27), quasi sempre localizzate in sedi non coperte da indumenti (tabella I) e in assenza di sintomatologia sistemica. L'obiettività cutanea era rappresentata da un nodulo di 3-5 mm di diametro, con alone eritemato-edematoso di 1-1,5 cm e area centrale necrotico-emorragica ad evoluzione crateriforme (figura 3b). Nei casi in cui EDPA evidenziava una prevalenza di ninfe I di *A. reflexus* (13/27), si osservava anche orticaria diffusa (9/13) e/o linfadenite regionale (8/13). In un caso sono stati isolati esemplari adulti dell'acaro al di sotto dell'intonaco parzialmente rimosso dell'abitazione (figura 5).

In tutti i casi le punture avvenivano di notte o nel tardo pomeriggio, durante il riposo e a luci spente. Nei casi di infestazione da adulti e da ninfe di *A. reflexus* il paziente si accorgeva della presenza dei parassiti. In presenza di infestazione da larve, invece, gli agenti infestanti non

Tabella I - Sedi di localizzazione e numerosità delle lesioni cutanee indotte da puntura degli stadi di larva e di ninfa/adulto di *Argas reflexus*.

Stadi evolutivi	Sedi di localizzazione	No. lesioni			
		1	2-4	>4	
Larve (19)	Capo e collo:	2	0	1	1
	Tronco:	12	2	5	5
	Arti superiori:	5	1	2	2
	Arti inferiori:	4	0	1	3
Ninfe/adulti (27)	Capo e collo:	2	2	-	-
	Tronco:	5	3	2	-
	Arti superiori:	12	9	3	-
	Arti inferiori:	9	7	2	-

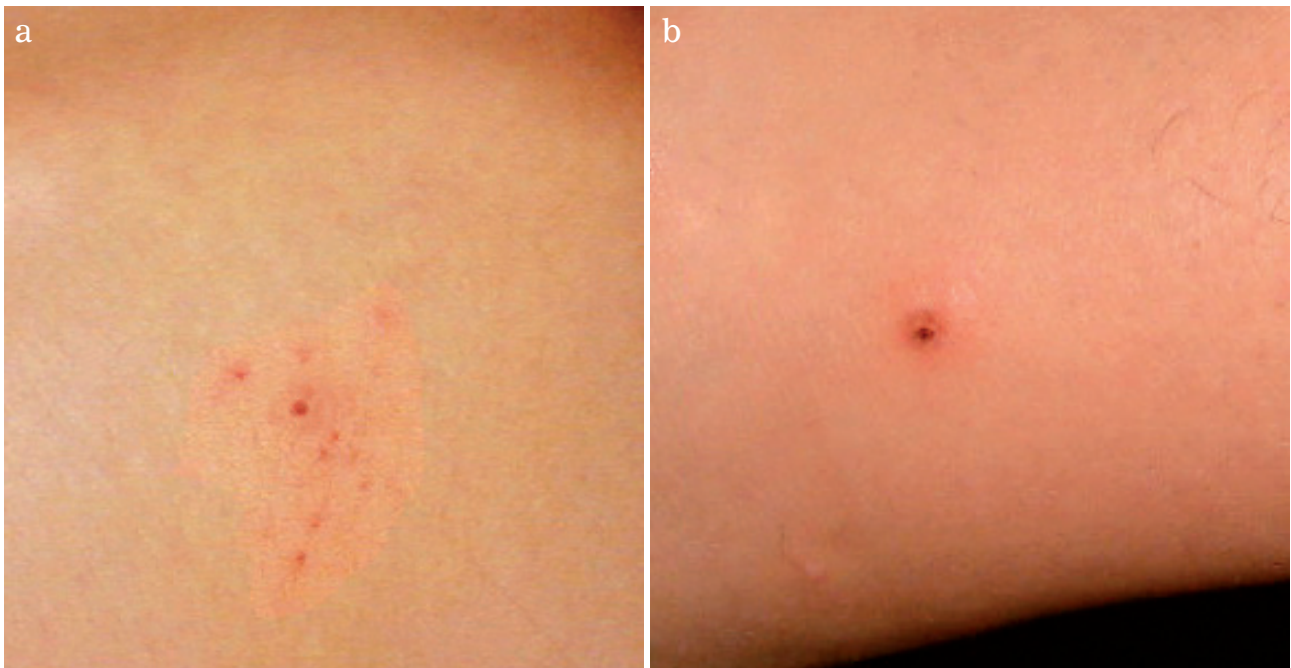


Figura 3 - Lesioni papulose multiple (a) e lesione nodulare crateriforme (b), indotte rispettivamente da larva e da ninfa/adulto di *Argas reflexus*.

erano visibili ad occhio nudo e solo mediante l'impiego di EDPA® era svelata la loro presenza in ambiente domestico.

Tutti i soggetti sono stati trattati per via topica con blandi antinfiammatori e antisettici. L'ambiente domestico è stato bonificato con l'allontanamento dei piccioni mediante l'utilizzo di barriere su balconi e finestre e con il trattamento acaricida dell'abitazione e dei balconi con bifentrina al 3% e deltametrina al 2,4%. Tale disinfestazione era ripetuta a distanza di una settimana. In tutti i casi si è ottenuta la rapida risoluzione delle manifestazioni cutanee e l'abbattimento dei parassiti nelle abitazioni.

Discussione

I nostri dati documentano che l'infestazione dell'ambiente domestico da parte di *A. reflexus* può essere causa per l'uomo di patologie cutanee diversificate in rapporto allo stadio evolutivo del parassita e al suo diverso grado di aggressività nei confronti dell'ospite. Il ciclo biologico dell'acaro comprende lo stadio di uovo, larva esapode, ninfa (I e II) e adulto, ha durata fortemente influenzata dalla temperatura ambientale, essendo compresa tra 3 anni a 22°C e 1-2 anni a 28°C². Ogni femmina compie 3-5 ovodeposizioni distanziate di 5-6 settimane; in ognuna di queste viene depositato un centi-



Figura 4 - Larva di *Argas reflexus* adesa alla cute in un bambino di 6 mesi.

naio di uova².

E' ben noto in letteratura che la saliva di *A. reflexus* può causare anafilassi e sindrome orticaria-angioedema acuta, descritte per la prima volta rispettivamente nel 1982 da Miadonna *et al*⁵ e nel 1988 da Tosti *et al*⁶. La patogenesi IgE-



Figura 5 - Esemplari adulti di *Argas reflexus*, parzialmente al di sotto dell'intonaco di un muro domestico.

mediata è stata più volte dimostrata⁷. Meno segnalate sono le manifestazioni cutanee a tipo prurigo simplex o quelle nodulo-necrotiche, entrambe di tipo reazionale e in prevalenza indotte, rispettivamente, da larve e da ninfe/adulti. Il coinvolgimento sistemico è risultato più frequente se correlato alle punture di ninfe I e, soprattutto, di larve di *A. reflexus*. Tali stadi evolutivi, infatti, pungono ripetutamente, anche se più superficialmente, per l'impellente necessità di nutrirsi di sangue per poter raggiungere lo stadio di adulto, con maggiore possibilità di induzione d'ipersensibilità reaginica.

La morfologia e la numerosità delle lesioni cutanee indotte da ninfe di *A. reflexus* sono in relazione al ripetuto tentativo di fissarsi alla cute da parte dell'acaro in questo stadio evolutivo condizionato dall'imatura conformazione dell'apparato buccale. Il coinvolgimento di più aree cutanee, comprese quelle ricoperte da indumenti anche intimi, è da correlare alla documentata capacità delle ninfe d'infiltrarsi tra le maglie dei tessuti. Al contrario, le lesioni indotte da acari adulti appaiono come noduli centrati da area necrotico-emorragica ad evoluzione crateriforme e distribuiti quasi esclusivamente in sedi non coperte da indumenti.

Il periodo primaverile (marzo-maggio) è stato quello più ricco di episodi d'infestazione (27), frequenti pure nel mese di settembre. Ciò è da ricondurre al fatto che il rialzo termico stagionale è causa di mobilitazione delle zecche per motivi trofici. In Germania, Trautmann *et al*⁸ hanno documentato che il maggior numero di episodi di puntura si verificava in maggio-

giugno ed in agosto-settembre. I dati del nostro studio dimostrano che tali periodi possono essere estesi anche ai mesi di marzo-aprile e di ottobre-novembre, verosimilmente per un più precoce rialzo termico primaverile e una più tardiva riduzione autunnale della temperatura alle nostre latitudini rispetto all'Europa centro-settentrionale.

I frequenti episodi di punture indoor rilevati in primavera possono essere dovuti sia al trasporto attivo da parte dei piccioni, sia alla simultanea schiusa di uova precedentemente deposte all'interno delle abitazioni. È noto, infatti, che le zecche del genere *Argas* possono resistere al digiuno anche per anni, così come che l'ovodeposizione può avvenire anche dopo un solo pasto di sangue⁹. L'infestazione da *A. reflexus*, pertanto, non è sempre dovuta all'introduzione di zecche dall'esterno, ma è talvolta dovuta alla mobilitazione di esemplari quiescenti all'interno dell'abitazione. Non bisogna escludere, tuttavia, il ruolo attivo di questi acari che, il più delle volte, penetrano all'interno delle nostre case spostandosi lungo le pareti esterne e entrando nelle case attraverso davanzali e finestre, attratti dall'anidride carbonica che emettiamo respirando. La mobilitazione di queste zecche dall'esterno all'interno delle abitazioni è stata correlata all'allontanamento dei piccioni dalle abitazioni; ciò indurrebbe gli acari, privati del loro sito trofico, alla ricerca attiva di nuovi ospiti^{10,11}.

Per quanto riguarda la diagnosi parassitologica ambientale, EDPA[®] si conferma una metodica efficace non tanto per diagnosticare la presenza di adulti e ninfe di *A. reflexus*, quasi sempre notati dai pazienti perché visibili ad occhio nudo, quanto per svelare la presenza degli stadi larvali di questa zecca, pressoché invisibili nell'ambiente e pertanto mai rilevati dal paziente, nonostante le punture ripetute.

Bibliografia

1. Manilla G, Carlucci G. Sull'invasione di *A. reflexus* in un'abitazione centrale di L'Aquila (foto-chemiorecettori e ruolo patogeno). *Riv Parassitol* 1985; 46: 197.
2. Khoury C, Maroli M. La zecca del piccione *Argas Reflexus* (Acari: Argasidae) ed i rischi per salute umana. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40: 427.
3. Manilla G. Acari Ixodida. In: Manilla G (ed). *Fauna d'Italia*. Bologna: Edizioni Calderini, 1998; vol. XXXVI.
4. Principato M. Artropodi patogeni rilevabili nelle abitazioni con l'Esame Diretto delle Polveri Ambientali. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 1998; 52: 60.

5. Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E, et al. Anaphylactic shock caused by allergy to the venom of *A. reflexus*. *Annals Allergy* 1982; 49: 293.
6. Tosti A, Peluso AM, Spedicato S. Urticaria-angioedema syndrome caused by an *A. reflexus* sting. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 315.
7. Kleine-Tebbe J, Heinatz A, Gräser A, et al. Bites of the European pigeon tick (*Argas reflexus*): risk of IgE-mediated sensitizations and anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 190.
8. Trautmann A, Amschler A, Schultz KD, et al. Anaphylactic reactions to pigeon ticks. *Derm Beruf Umwelt* 1995; 43: 215.
9. Sobrero L, Manilla G. Aggiornamenti sulle zecche d'Italia. Foggia: Bastogi Editrice Italiana, 1988; 1.
10. Dautel H, Kahl O, Knulle W. The soft tick *A. reflexus* (F.) (Acari, Argasidae) in urban environments and its medical significance in Berlin (West). *J Appl Entomol* 1991; 111: 380.
11. Scheurer S, Dautel H. On the occurrence of the pigeon tick *A. reflexus* (Fabr.) in Berlin and its control. *DGaaE* 1993; 9: 171.

Gli aspetti clinici minori per la diagnosi di dermatite atopica dell'adulto

Veronica Bellini, Licia Zeppa, Leonardo Bianchi e Paolo Lisi

Riassunto. *Introduzione:* la diagnosi di dermatite atopica (DA), anche in età adulta, si basa soprattutto su aspetti clinici e dati anamnestici. Negli ultimi decenni sono stati proposti alcuni criteri diagnostici nel tentativo di uniformare la diagnosi di DA ma l'utilità di questi, e in particolare di quelli minori, è ancora controversa. *Obiettivi:* valutare la prevalenza dei segni cutanei minori di DA nei soggetti adulti affetti da tale patologia e le loro eventuali correlazioni con l'epoca d'esordio della sintomatologia cutanea e il sottotipo di DA. *Materiali e metodi:* 51 soggetti consecutivi affetti da DA, d'età superiore a 18 anni, sono stati indagati per precisare un'eventuale storia familiare e/o personale di atopìa mucosale, l'epoca d'insorgenza, la morfologia e le sedi di localizzazione delle lesioni cutanee, l'eventuale aumento delle immunoglobuline (Ig) E sieriche e la sensibilizzazione a inalanti, pollini e alimenti. Inoltre, 26 segni cutanei minori di DA sono stati ricercati nei pazienti con DA e in 80 soggetti di controllo non atopici. *Risultati e conclusioni:* i segni cutanei minori della DA (e in particolare xerosi cutanea, piega infraorbitaria di Dennie-Morgan, prurito quando sudorazione, ragadi e lichenificazione agli angoli della bocca, iperlinearità palmare) dovrebbero essere accuratamente ricercati in tutti gli adulti con manifestazioni eczematose. Tuttavia, queste alterazioni, unitamente a insorgenza delle manifestazioni cutanee nei primi 2 anni di vita e ad anamnesi familiare positiva per atopìa, debbono essere prese in considerazione nei casi dubbi, cioè quando sono soddisfatti meno di 4 dei 6 criteri maggiori (lesioni eczematose più o meno lichenificate, distribuite simmetricamente soprattutto su pieghe degli arti, palpebre, regione periorale, fronte, guance e regioni laterali del collo; prurito intenso e intermittente; decorso cronico-recidivante; xerosi cutanea diffusa; anamnesi personale di rino-congiuntivite e/o asma allergico; aumento delle IgE sieriche totali e presenza di IgE allergene-specifiche).

Parole chiave: dermatite atopica, adulti, segni cutanei minori, criteri diagnostici.

Summary. *Minor diagnostic features for atopic dermatitis of adults. Background:* atopic dermatitis (AD) is a common chronically relapsing inflammatory skin disease, characterized by itching eczematous lesions which are symmetrically distributed in peculiar sites and are associated with xerosis and, often, atopic *habitus*. Generally, also in adults, the diagnosis of AD is based on clinical features combined with the disease history. During the past decades, several diagnostic criteria have been proposed to bring uniformity to AD diagnosis, but their usefulness is still discussed. *Objectives:* the aim of this study was to investigate the prevalence of minor cutaneous features in adults suffering from AD and their possible correlation with the lesions onset time and the AD subgroups. *Materials and methods:* 51 consecutive AD subjects over 18 years were investigated to ascertain a family and personal history of allergic mucosal atopic disease, the age of onset, morphology and localization sites of skin lesions, an increase of total serum immunoglobulin (Ig) E levels, and a sensitivity to inhalants, pollens and foods. Moreover, 26 minor cutaneous features of AD were considered in all patients and in 80 not atopic control subjects. *Results and conclusions:* the AD minor cutaneous features (and in particular xerosis, Dennie-Morgan infraorbital fold, itch when sweating, fissures and lichenification at the corner of the mouth, palmar hyperlinearity) should be carefully investigated in all adults with eczematous lesions. However, these signs, the lesions early onset (under age of 2 years), and the family history of atopy must be considered in doubtful cases, when less than 4 of the 6 basic criteria are satisfied (more or less lichenified eczematous lesions, symmetrically localized in flexural sites of limbs, eyelids, lips, forehead, cheeks, and lateral sites of the neck; severe and intermittent itch; chronically-relapsing course; diffuse xerosis; personal history of allergic rhinoconjunctivitis and/or bronchial asthma; elevated serum IgE and allergen-specific IgE).

Key words: atopic dermatitis, adults, minor cutaneous features, diagnostic criteria.

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

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

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Il lavoro è stato presentato come poster e premiato al Congresso nazionale di Scienze dermatologiche (Sorrento, 31 marzo-2 aprile 2011).
Accettato per la pubblicazione il 9 maggio 2011.

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è malattia infiammatoria della cute, cronico-recidivante, caratterizzata da lesioni eczematose, pruriginose, a distribuzione simmetrica e peculiare, associate a xerosi e, spesso, ad *habitus* atopico^{1,2}. La diagnosi, che si basa prevalentemente su criteri clinico-anamnestici, non è sempre agevole, soprattutto quando le manifestazioni esordiscono in età adulta e hanno morfologia e distribuzione non tipiche.

La non utilità dell'esame istologico (almeno di quello tradizionale) e la mancanza di specifici test di laboratorio hanno contribuito a potenziare il valore diagnostico delle manifestazioni dell'atopia mucosale. La storia familiare (parenti di primo grado) e/o quella personale di asma, rino-congiuntivite allergica e/o DA, infatti, costituiscono uno dei criteri maggiori proposti da Hanifin e Rajka³ e consentono di distinguere la DA in due sottotipi: la DA estrinseca (DAE) e la DA intrinseca (DAI)⁴. Questa ultima, infatti, è caratterizzata da assenza di associazione con altre malattie atopiche, negatività dei prick test con allergeni inalatori e alimentari, normali livelli di immunoglobuline (Ig) E sieriche totali e mancanza di anticorpi IgE-specifici sierici. Per evitare possibili confusioni connesse con la nomenclatura, è stato proposto di sostituire la denominazione di DAI con quella di dermatite atopiforme, riservando il termine di DA alla sola DAE⁵.

Nel 1980, per primi, Hanifin e Rajka³ hanno proposto che per la diagnosi di DA debbono essere soddisfatti 3 dei 4 criteri maggiori (prurito, morfologia e distribuzione tipica delle lesioni, decorso cronico o cronico-recidivante, anamnesi personale o familiare di atopia) e 3 dei 26 criteri minori da loro individuati.

Successivamente, nel 1994, United Kingdom Working Party⁶ ha cercato di semplificare l'approccio diagnostico riducendo il numero dei criteri a 5: storia clinica di un rash coinvolgente pieghe cutanee (cavi antecubitali e poplitei), regioni trocanteriche o collo; storia personale di asma o di febbre da fieno; storia di xerosi cutanea diffusa nell'ultimo anno; insorgenza della malattia nei primi 2 anni di vita; dermatite visibile alle pieghe. Per porre diagnosi di DA, è necessario che 3 o più di questi criteri siano soddisfatti nei pazienti con patologia cutanea pruriginosa. Questo approc-

cio diagnostico è stato poi validato dagli stessi Autori⁷ e in altre parti del mondo (compresa l'Italia⁸), ma esclusivamente in soggetti d'età pediatrica.

In relazione alle nuove conoscenze sulla patogenesi dell'atopia, nel 1998 Bos *et al*⁹ hanno proposto i "Millenium criteria" secondo i quali per la diagnosi di DA è mandataria la presenza di IgE allergene-specifiche, oltre al riscontro di 2 dei 3 criteri principali (prurito, tipica morfologia e distribuzione delle lesioni, decorso cronico o cronico-recidivante). Secondo questi Autori gli aspetti clinici minori sono da considerare come criteri addizionali, da utilizzare solo quando il sospetto clinico di DA è elevato ma non avallato dai criteri soprarichiamati.

In considerazione di ciò e del fatto che è ancora largamente dibattuta l'utilità dei criteri diagnostici minori nell'inquadramento clinico della DA, ci è sembrato interessante verificare la prevalenza dei segni cutanei minori della DA nei soggetti adulti affetti da tale patologia e le loro eventuali correlazioni con l'epoca d'esordio della sintomatologia cutanea e il sottotipo di DA.

Materiali e metodi

Nel biennio 2006-2007 sono stati esaminati, consecutivamente, 51 soggetti affetti da DA, di età superiore a 18 anni [21 maschi e 30 femmine; età media: 31,8 anni (range 19-65 anni)]. La diagnosi è stata formulata sulla base dei criteri di Hanifin e Rajka³ (presenza di almeno 3 dei 4 criteri maggiori e di 3 di quelli minori).

Tutti i pazienti, dopo consenso informato scritto, sono stati sottoposti a: *a*) esame obiettivo cutaneo; *b*) valutazione dell'entità della sintomatologia clinica con l'indice SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis¹⁰) *c*) accurata anamnesi personale e familiare su manifestazioni atopiche (asma, rino-congiuntivite, DA), epoca d'esordio e andamento delle lesioni cutanee, loro prevalenti sedi di localizzazione; *d*) dosaggio radioimmunologico delle IgE sieriche totali (Paper Radio Immuno Sorbent Test - PRIST), considerando anormali i valori superiori a 100 UI/ml; *e*) prick test con una serie standard costituita da 20 estratti allergenici di inalanti, pollini e alimenti, soluzione glicerinata d'istamina all'1% (controllo positi-

vo) e soluzione fisiologica (controllo negativo) (Lofarma, Milano), eseguiti e valutati secondo quanto precisato nel memorandum della Società italiana di Allergologia e Immunologia clinica¹¹.

Sulla base dei dati clinici e dei risultati degli accertamenti ematochimici e strumentali effettuati, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi (DAE e DAI), in accordo con i criteri proposti da Wüthrich⁴.

In tutti i pazienti sono stati ricercati i segni cutanei minori di DA riportati nella tabella I, la cui selezione è stata condizionata dai dati della letteratura^{3,6,12,13} e da nostre precedenti esperienze. Cataratta anteriore subcapsulare, cheratocono e congiuntivite sono stati esclusi dall'elenco in quanto di pertinenza non dermatologica e pertanto di non facile e immediata valutazione.

I dati, infine, sono stati riportati in un'apposita scheda d'archiviazione ed elaborati statisticamente (test del chi quadro, test esatto di Fischer e coefficiente di correlazione di Spearman). A tal fine è stato costituito un gruppo di controllo di 80 soggetti non atopici, di età superiore a 18 anni [36 maschi e 44 femmine; età media: 36,6 anni (range 19-50 anni)], sottoposti a escissione chirurgica di nevi melanociti atipici e indagati con la metodologia sopraripportata.

Risultati

In 45 dei 51 pazienti arruolati (88,2%) sono stati rinvenuti più di 3 dei 33 segni cutanei minori ricercati; questi, in media, erano pari a

7,5. E' stata inoltre riscontrata una correlazione statisticamente significativa ($p < 0,001$) tra il numero dei segni minori e la gravità delle manifestazioni cliniche.

Tra quelli più frequentemente osservati (tabella II), 19 raggiungevano la significatività statistica. In particolare, xerosi, segno di Dennie-Morgan (solco, unico o doppio, subito al di sotto della metà interna delle palpebre inferiori), prurito quando sudorazione, ragadi e lichenificazione agli angoli della bocca erano presenti in oltre il 50% dei pazienti esaminati; iperlinearità palmare, variazioni stagionali della sintomatologia (miglioramento estivo e peggioramento invernale), cheilite xerotico-crostosa, intolleranza a lana e a detergenti erano rinvenuti nel 30-50% dei casi; distacco dei lobi auricolari, dermografismo bianco e solchi trasversali sul collo anteriormente, invece, nel 20-30% dei soggetti. Disidrosi, pitiriasi alba, tendenza alle infezioni cutanee e il segno di Hertoghe (assottigliamento e/o assenza delle sopracciglia nella porzione laterale), infine, erano poco frequenti (in meno del 5% dei casi); non sono stati riscontrati l'eczema del capezzolo e l'ittiosi.

La prevalenza dei segni cutanei minori di DA in rapporto con l'epoca d'esordio della sintomatologia è riportata nella tabella III. La sintomatologia era insorta prima dei 18 anni in 30 pazienti (58,8%) e dopo i 18 anni in 21 (41,2%). Sono emerse differenze significative tra i due gruppi solo per ragadi e lichenificazione agli angoli della bocca, intolleranza alla lana, peggioramento in stagione invernale e distacco dei lobi auricolari nei soggetti con DA esordita nei primi 17 anni di vita, e per

Tabella I - Segni cutanei minori della dermatite atopica esaminati.

Acrocianosi	Peggioramento con acqua calda
Cheilite xerotico-crostosa	Peggioramento in ambiente caldo
Cheratosi pilare	Peggioramento in ambiente freddo
Collo sporco	Peggioramento in ambiente secco
Dermografismo bianco	Peggioramento in ambiente umido
Distacco dei lobi auricolari	Peggioramento invernale
Disidrosi	Pigmentazione perioculare
Eczema del capezzolo	Pitiriasi alba
Eritema facciale	Prurito quando sudorazione
Intolleranza ai detergenti	Pulpite secca
Intolleranza alla lana	Ragadi/lichenificazione agli angoli della bocca
Intolleranze alimentari	Segno di Dennie-Morgan
Iperlinearità palmare	Segno di Hertoghe
Ittiosi	Solchi del collo anteriormente
Leuconichia	Tendenza alle infezioni cutanee
Miglioramento estivo	Xerosi
Pallore facciale	Xerosi e cheratosi delle ginocchia

Tabella II - Prevalenza dei segni cutanei minori in 51 pazienti con dermatite atopica e in 80 soggetti di controllo.

Criteria diagnostici minori	Pazienti No. (%)	Controlli No. (%)
Xerosi	37 (72,5%)*	13 (16,2%)
Segno di Dennie-Morgan	32 (62,7%)*	12 (15,0%)
Prurito quando sudorazione	27 (52,9%)*	1 (1,2%)
Ragadi/lichenificazione agli angoli bocca	27 (52,9%)*	2 (2,5%)
Iperlinearità palmare	25 (49,1%)*	2 (2,5%)
Miglioramento estivo	22 (43,1%)	0
Cheilite xerotico-crostosa	22 (43,1%)*	3 (3,7%)
Intolleranza alla lana	21 (41,2%)*	5 (6,2%)
Peggioramento invernale	18 (35,3%)	0
Intolleranza ai detergenti	16 (31,4%)*	10 (12,5%)
Distacco dei lobi auricolari	15 (29,4%)*	0
Dermografismo bianco	15 (29,4%)*	0
Peggioramento con acqua calda	14 (27,5%)	0
Leuconichia	12 (23,5%)	13 (16,2%)
Solchi del collo anteriormente	11 (21,6%)*	0
Intolleranze alimentari	9 (17,6%)*	3 (3,7%)
Pigmentazione periorbitale	9 (17,6%)	6 (7,5%)
Peggioramento in ambiente secco	8 (15,7%)	0
Pallore facciale	7 (13,7%)*	1 (1,2%)
Cheratosi pilare	6 (11,8%)*	2 (2,5%)
Acrocianosi	6 (11,8%)*	1 (1,2%)
Peggioramento in ambiente umido	6 (11,8%)	0
Peggioramento in ambiente freddo	5 (9,8%)	0
Peggioramento in ambiente caldo	5 (9,8%)	0
Eritema facciale	5 (9,8%)*	1 (1,2%)
Collo sporco	5 (9,8%)*	0
Xerosi e cheratosi delle ginocchia	4 (7,8%)	1 (1,2%)
Pulpite secca	4 (7,8%)*	0
Disidrosi	3 (5,9%)*	2 (2,5%)
Pitiriasi alba	3 (5,9%)	1 (1,2%)
Tendenza alle infezioni cutanee	3 (5,9%)	0
Segno di Hertoghe	2 (3,9%)	1 (1,2%)
Eczema del capezzolo	0	0
Ittiosi	0	0

*p < 0,05

intolleranza ai detergenti in quelli con DA comparsa dopo i 18 anni.

Sulla base dei dati clinico-anamnestici, del valore delle IgE sieriche totali e dei risultati dei prick test è stata posta diagnosi di DAE in 33 pazienti (64,7%) e di DAI in 18 (35,3%). La distribuzione dei segni cutanei minori di DA (tabella IV) non sembra documentare differenze morfologiche significative tra i due sottotipi di DA, ad eccezione della xerosi cutanea presente nella quasi totalità dei pazienti con DAI (94,4%) e del dermatografismo bianco significativamente più frequente nella DAE (39,4% vs 11,1%; p < 0,05).

Discussione

La DA è malattia eczematosa a decorso cronico-ricidivante, nettamente più frequente in età pediatrica che in età adulta, molto rara dopo la mezza età. Una nostra recente indagine

clinico-epidemiologica sulla DA degli adulti² ha documentato che la malattia è più comune nelle donne e durante la terza decade della vita, inizia dopo i 18 anni in poco meno della metà dei pazienti (47,6%), è prevalentemente localizzata alle pieghe degli arti, alle palpebre e alla regione periorbitale, ma anche alla fronte, alle guance e alle regioni laterali del collo. In un terzo circa dei casi (30,4%) la DA è di tipo intrinseco; questa, da un punto di vista clinico, è sovrapponibile alla DAE, ma è significativamente più frequente nel sesso femminile e nei soggetti più giovani.

La DA ad insorgenza in età adulta, pertanto, rappresenta un sottotipo di DA da non sottovalutare, soprattutto perché la diagnosi è meno agevole, in quanto i dati anamnestici hanno un valore diagnostico minore. Ne consegue che la diagnosi si basa solo su morfologia, distribuzione e localizzazione delle lesioni, prurito costante e intenso, decorso cronico-ricidivante, anamnesi personale e/o

Tabella III - Correlazioni tra prevalenza dei segni cutanei minori ed epoca d'esordio della dermatite atopica nei 51 pazienti esaminati.

Criteria diagnostici minori	0-17 anni No. (%)	≥ 18 anni No. (%)
Xerosi	21 (70,0%)	16 (76,2%)
Segno di Dennie-Morgan	18 (60,0%)	14 (66,7%)
Prurito quando sudorazione	16 (53,3%)	11 (52,4%)
Ragadi/lichenificazione agli angoli bocca	21 (70,0%)*	6 (28,6%)
Iperlinearità palmare	16 (53,3%)	9 (42,9%)
Miglioramento estivo	14 (46,7%)	8 (38,1%)
Cheilite xerotico-crostosa	13 (43,3%)	9 (42,9%)
Intolleranza alla lana	16 (53,3%)*	5 (23,8%)
Peggioramento invernale	13 (43,3%)*	5 (23,8%)
Intolleranza ai detergenti	6 (20,0%)	10 (47,6%)*
Distacco dei lobi auricolari	13 (43,3%)*	2 (9,5%)
Dermografismo bianco	8 (26,7%)	7 (33,3%)
Peggioramento con acqua calda	7 (23,3%)	7 (33,3%)
Leuconichia	8 (26,7%)	4 (19,1%)
Solchi del collo anteriormente	8 (26,7%)	3 (14,3%)
Intolleranze alimentari	4 (13,3%)	5 (23,8%)
Pigmentazione perioculare	6 (20,0%)	3 (14,3%)
Peggioramento in ambiente secco	4 (13,3%)	4 (19,1%)
Pallore facciale	5 (16,7%)	2 (9,5%)
Cheratosi pilare	4 (13,3%)	2 (9,5%)
Acrocianosi	4 (13,3%)	2 (9,5%)
Peggioramento in ambiente umido	4 (13,3%)	2 (9,5%)
Peggioramento in ambiente freddo	2 (6,7%)	3 (14,3%)
Peggioramento in ambiente caldo	2 (6,7%)	3 (14,3%)
Eritema facciale	3 (10,0%)	2 (9,5%)
Collo sporco	3 (10,0%)	2 (9,5%)
Xerosi e cheratosi delle ginocchia	4 (13,3%)	0
Pulpite secca	3 (10,0%)	1 (4,8%)
Disidrosi	2 (6,7%)	1 (4,8%)
Pitiriasi alba	2 (6,7%)	1 (4,8%)
Tendenza alle infezioni cutanee	2 (6,7%)	1 (4,8%)
Segno di Hertoghe	1 (3,3%)	1 (4,8%)
Eczema del capezzolo	0	0
Ittiosi	0	0

*p < 0,05

famigliare positive per rino-congiuntivite e/o asma allergico. Merita di essere sottolineato che in un terzo circa dei casi il dosaggio delle IgE sieriche totali è normale e la ricerca delle IgE allergene-specifiche è negativa; a volte, inoltre, l'aspetto clinico delle lesioni cutanee può richiamare la dermatite nummulare, la prurigo o la dermatite seborroica. Pertanto, riteniamo che soprattutto in questi pazienti possa divenire dirimente la presenza dei segni cutanei minori di DA.

Il nostro attuale studio ha evidenziato che nei soggetti adulti con DA è significativamente aumentato il riscontro di xerosi, piega infra-orbitaria di Dennie-Morgan, prurito quando sudorazione, ragadi e lichenificazione agli angoli della bocca, così come la presenza di iperlinearità palmare, variazioni stagionali della sintomatologia, cheilite xerotico-crostosa, intolleranza a lana e a detergenti, anche se in una percentuale inferiore di soggetti. Nel 20-30% dei casi possono essere indicativi di DA

il distacco dei lobi auricolari, il dermografismo bianco e i solchi trasversali del collo anteriormente. Per acquisire valore diagnostico, tuttavia, ne debbono coesistere almeno 5.

Le caratteristiche cliniche e l'andamento epidemiologico della DA degli adulti¹⁴⁻¹⁷ e degli anziani^{18,19} sono stati poco segnalati in letteratura e nella gran maggioranza dei casi non è stata riferita la frequenza dei segni cutanei minori della malattia. Secondo Ozkaya¹⁶ i pazienti ne presentano mediamente 7 e di questi quelli più frequenti sono il prurito quando sudorazione, l'intolleranza alla lana e la xerosi. Per Kulthanan *et al*¹⁷, invece, 5,7 criteri diagnostici minori di Hanifin e Rajka³ sarebbero riscontrabili in ogni soggetto con DA e in particolare il decorso influenzato da fattori ambientali ed emozionali, il prurito quando sudorazione, l'annerimento periorbitario e la xerosi. Per entrambi i gruppi di ricerca esisterebbe una correlazione diretta tra il numero dei segni cutanei minori e la gravità

Tabella IV - Correlazioni tra prevalenza dei segni cutanei minori e sottotipo di dermatite atopica nei 51 pazienti esaminati..

Criteria diagnostici minori	DAE No. (%)	DAI No. (%)
Xerosi	20 (60,6%)	17 (94,4%)*
Segno di Dennie-Morgan	21 (63,6%)	11 (61,1%)
Prurito quando sudorazione	20 (60,6%)	7 (38,9%)
Ragadi/lichenificazione angoli bocca	17 (51,5%)	10 (55,6%)
Iperlinearità palmare	15 (45,5%)	10 (55,6%)
Miglioramento estivo	17 (51,5%)	5 (27,8%)
Cheilite xerotico-crostosa	16 (48,5%)	6 (33,3%)
Intolleranza alla lana	15 (45,5%)	6 (33,3%)
Peggioramento invernale	11 (33,3%)	7 (38,9%)
Intolleranza ai detergenti	10 (30,3%)	6 (33,3%)
Distacco dei lobi auricolari	11 (33,3%)	4 (22,2%)
Dermografismo bianco	13 (39,4%)*	2 (11,1%)
Peggioramento con acqua calda	8 (24,2%)	6 (33,3%)
Leuconichia	5 (15,1%)	7 (38,9%)
Solchi del collo anteriormente	7 (21,2%)	4 (22,2%)
Intolleranze alimentari	8 (24,2%)	1 (5,6%)
Pigmentazione perioculare	4 (12,1%)	5 (27,8%)
Peggioramento in ambiente secco	7 (21,2%)	1 (5,6%)
Pallore facciale	4 (12,1%)	3 (16,7%)
Cheratosi pilare	3 (9,1%)	3 (16,7%)
Acrocianosi	5 (15,2%)	1 (5,6%)
Peggioramento in ambiente umido	5 (15,2%)	1 (5,6%)
Peggioramento in ambiente freddo	2 (6,1%)	3 (16,7%)
Peggioramento in ambiente caldo	3 (9,1%)	2 (11,1%)
Eritema facciale	4 (12,1%)	1 (5,6%)
Collo sporco	4 (12,1%)	1 (5,6%)
Xerosi e cheratosi delle ginocchia	2 (6,1%)	2 (11,1%)
Pulpite secca	1 (3,0%)	3 (16,7%)
Disidrosi	1 (3,0%)	2 (11,1%)
Pitiriasi alba	1 (3,0%)	2 (11,1%)
Tendenza alle infezioni cutanee	3 (9,1%)	0
Segno di Hertoghe	2 (6,1%)	0
Eczema del capezzolo	0	0
Ittiosi	0	0

DAE = dermatite atopica estrinseca

DAI = dermatite atopica intrinseca

*p < 0,05

delle manifestazioni cliniche, dato che è stato confermato dai nostri risultati. Il concetto, del resto, era già stato prospettato da Lodén *et al*²⁰ nel 1999, relativamente all'entità della xerosi cutanea.

La prevalenza dei segni cutanei minori di DA non sembrerebbe essere correlata con l'epoca d'esordio della sintomatologia cutanea, salvo forse per ragadi agli angoli della bocca, intolleranza alla lana e distacco dei lobi auricolari, che sono risultati significativamente più frequenti nei soggetti con DA esordita nei primi 17 anni di vita. Al pari, i criteri diagnostici minori non sembrano consentire una differenziazione tra DAE e DAI, anche se la xerosi cutanea era presente nella quasi totalità dei pazienti con DAI, a conferma del rilevante ruolo patogenetico delle alterazioni della barriera cutanea. Già negli anni scorsi Brenninkmeijer *et al*²¹, che avevano segnalato una positiva associazione della piega di

Dennie-Morgan con la DA e una maggiore frequenza dell'iperlinearità palmare e della cheratosi pilare nei pazienti con dermatite atopiforme, avevano concluso che l'unico criterio differenziale è la presenza o meno di IgE allergene-specifiche.

In conclusione, i segni cutanei minori della DA debbono essere accuratamente ricercati in tutti i soggetti adulti con manifestazioni eczematose, soprattutto quando queste insorgono dopo i 18 anni, non hanno morfologia né distribuzione tipica o non sono associate ad atopìa mucosale. Il loro valore nella diagnosi differenziale è innegabile e forse superiore a quello che viene attribuito in altre epoche della vita (infanzia, adolescenza), durante le quali la patologia eczematosa da contatto ha minore rilevanza epidemiologica. Pertanto, anche negli adulti la diagnosi di DA si basa sulla coesistenza di 4 dei 6 seguenti criteri: 1) lesioni eczematose più o meno lichenificate,

distribuite simmetricamente soprattutto su pieghe degli arti, palpebre, regione periorale, fronte, guance e regioni laterali del collo; 2) prurito costante e intenso; 3) decorso cronico-recidivante; 4) xerosi cutanea diffusa; 5) anamnesi personale di rino-congiuntivite e/o asma allergico; 6) aumento delle IgE sieriche totali e/o presenza di IgE allergene-specifiche. Nei casi dubbi, dovranno essere presi in considerazione altri parametri: insorgenza delle manifestazioni cutanee nei primi 2 anni di vita, anamnesi familiare positiva per atopia e alcuni segni clinici minori quali segno di Dennie-Morgan, prurito quando sudorazione, ragadi e lichenificazione agli angoli della bocca e iperlinearità palmare, tutti riconducibili alla xerosi cutanea. Almeno 3 di questi parametri dovranno essere soddisfatti.

Bibliografia

1. Lisi P. La gestione dei pazienti con dermatite atopica nel mondo del lavoro. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2008; 62: 84.
2. Zeppa L, Bellini V, Lisi P. Atopic dermatitis in adults. *Dermatitis* 2011; 22: 40.
3. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92 (suppl): 44.
4. Wüthrich B. Neurodermatitis atopica sive constitutionalis: ein pathogenetisches Modell aus der Sicht des Allergologen. *Akt Dermatol* 1983; 9: 1.
5. Bos JD. Atopiform dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 426.
6. Williams HC, Burney PJG, Hay RJ, et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 383.
7. Williams HC, Burney PJG, Pembroke AC, et al. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol* 1996; 135: 12.
8. Girolomoni G, Abeni D, Masini C, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren. *Allergy* 2003; 58: 420.
9. Bos JD, van Leent EJ, Sillevius Smitt JH. The millenium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998; 7: 132.
10. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity score of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186: 23.
11. Tursi A, Bonini S, Businco L, et al. Memorandum sulla diagnostica delle allergopatie. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1992; 2: 351.
12. Mevorah B, Frenc E, Wietlisbach V, et al. Minor clinical features of atopic dermatitis. *Dermatologica* 1988; 177: 360.
13. Diepgen TL, Fartasch M, Horstein OP. Evaluation and relevance of atopic basic minor features in patients with atopic dermatitis and in general population. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69 (S 144): 50.
14. Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 225.
15. Ingordo V, D'Andria G, D'Andria C. Adult-onset atopic dermatitis in a patch test population. *Dermatology* 2003; 206: 197.
16. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 579.
17. Kulthanan K, Samutrapong P, Jiamton S, et al. Adult-onset atopic dermatitis: a cross-sectional study of natural history and clinical manifestation. *Asian Pac J All Immunol* 2007; 25: 207.
18. Kawashima T, Kobayashi S, Miyano M, et al. Senile type atopic dermatitis. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1989; 99: 1095.
19. Tanei R, Katsuoka K. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged. *J Dermatol* 2008; 35: 1095.
20. Lodén M, Andersson A-C, Lindberg M. The number of diagnostic features in patients with atopic dermatitis correlates with dryness severity. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1999; 78: 387.
21. Brenninkmeijer EEA, Schram ME, Leeftang MMG, et al. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008; 158: 754.

Dermatite allergica da contatto professionale da collante in lavoratore dell'industria del legno

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

Riassunto. Viene descritto il caso di un uomo di 37 anni addetto in falegnameria alla produzione di pannelli multistrato con utilizzo di una colla a base di resina urea-formaldeidica (Colla ureica Sinteko 1206 IT liquida[®], Akzo Nobel), affetto da dermatite allergica da contatto professionale delle mani. L'indagine allergodiagnostica documentava sensibilizzazione al collante utilizzato dal lavoratore e ad altri apteni rilevanti dal punto di vista professionale, mentre era negativo il patch test con resina urea-formaldeidica 10% in vaselina. La nostra esperienza, in accordo con i dati della letteratura, conferma la necessità, nel caso di collanti a base di resina urea-formaldeidica, di saggiare anche il prodotto d'uso.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto professionale, falegnami, collanti, resina urea-formaldeidica.

Summary. *Occupational allergic contact dermatitis caused by a glue in a joiner.* We report a case of occupational allergic contact dermatitis of the hands in a 37-year-old male, assigned to several duties in joinery, including the production of multilayer panels with the use of a urea formaldehyde resin glue (Colla ureica Sinteko 1206 IT liquida[®], Akzo Nobel). Patch tests with SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale Ambientale) standard series and additional selected allergens showed sensitivity to the glue used by the joiner and to other relevant occupational haptens (formaldehyde, diphenylguanidine, hexamethylene, Grotan BK[®]), while patch test with urea formaldehyde resin 10% in petrolatum was negative. According to the data of the literature, we suggest testing the used glue if made up of urea formaldehyde resin.

Key words: occupational allergic contact dermatitis, joiner, glue, urea formaldehyde resin.

Introduzione

Nell'ambito della lavorazione del legno è oggi molto diffusa la produzione di pannelli e di impiallacciati che hanno sostituito, nella fabbricazione dei mobili, l'uso del legno massello. I pannelli sono ottenuti incollando fra loro, a caldo o a freddo, fogli ricavati dalla sfogliatura e tranciatura dei tronchi. Dopo la spalmatura dei collanti sui fogli e la loro sovrapposizione, il manufatto viene pressato, quindi rifilato e levigato. L'impiallacciatura consiste poi nell'incollaggio, su un pannello così ottenuto, di un foglio di legno più pregiato o piallaccio¹.

I rischi dermatologici sono rappresentati

dal contatto, anche aerotrasmeso, con polveri di legno e collanti. Le prime possono irritare e/o indurre una sensibilizzazione attraverso sostanze quali chinoni, fenoli, catecoli, stilbeni e soprattutto resine contenenti terpeni (trementina) e balsami, ovvero attraverso prodotti utilizzati per il trattamento del legno (fungicidi, ignifughi, etc)².

I collanti a base di resine urea-, melamino- e fenol-formaldeidiche, ma anche epossidiche, acriliche e viniliche, sono principalmente responsabili di dermatiti allergiche da contatto (DAC)³. La colla ureica o urea-formaldeidica è la più utilizzata nell'operazione di impiallacciatura e nella produzione di pannelli in truciolati in quanto, oltre ad essere abbastanza

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

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

³Specialista in Allergologia e Immunologia clinica, Firenze.

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

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 31 maggio 2011.

economica, è una resina termoindurente: questo fa sì che il pannello impiallacciato possa essere levigato o verniciato in forni senza che il collante rammollisca. Si può trovare sul mercato sia in forma liquida sia in polvere da sciogliere in acqua. In fase di asciugatura emette un odore caratteristico e pungente. La resina indurita si presenta come piuttosto rigida e tenace, con una buona impermeabilità.

La reticolazione ureica avviene in presenza di umidità e di calore generato da presse: in questo processo i monomeri di monometilolurea, risultato della reazione fra urea e formaldeide in rapporto 1:2, reagiscono attraverso i gruppi metilolici ed ammidici con eliminazione di molecole di acqua, formando le catene polimeriche. Durante questo processo si liberano molecole di formaldeide, presenti anche nel polimerizzato come molecole libere, che possono agire da apteni insieme, ma più raramente, al monomero ed al prepolimero^{4,5}.

Presentiamo un caso di DAC professionale da collante a base urea-formaldeidica in un lavoratore dell'industria del legno.

Caso clinico

Paolo di 37 anni, con anamnesi familiare e personale positive per atopia mucosa, dall'età di 20 anni prestava opera presso falegnamerie industriali come addetto, nei primi 10 anni, esclusivamente al pantografo computerizzato e successivamente, seppure in modo non continuativo, alla pressa per l'incollaggio dei pannelli multistrato. Paolo riferiva che durante lo svolgimento di questa attività, nonostante l'utilizzo di guanti di gomma, aveva presentato spesso una dermatite pruriginosa alle mani, che regrediva rapidamente con la sospensione della mansione e con l'uso di corticosteroidi topici; nel corso degli ultimi contatti, tuttavia, la dermatite si era aggravata al punto che si era reso necessario l'allontanamento dal lavoro.

Al momento della visita si apprezzavano eritema e desquamazione pitiriasico-lamellare in sede periungueale bilateralmente ed isolate chiazze eritemato-desquamative con fissurazioni ragadiformi ai palmi.

Il paziente riferiva prurito, alterazioni della sensibilità termotattile e parestesie.

Per l'incollaggio dei pannelli multistrato, come risultava dall'anamnesi e dalla con-

sultazione del Documento di valutazione dei rischi redatto ai sensi del D.Lgs 81/2008, veniva impiegato il prodotto denominato Colla ureica Sinteko 1206 IT liquida[®], Akzo Nobel. Dalla scheda di sicurezza questo composto risultava contenere resina urea-formaldeidica, classificata con la frase di rischio R43 ("può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle"). Nel sospetto clinico-anamnestico di DAC professionale, il paziente veniva sottoposto a patch test con la serie standard SIDAPA, integrata con le serie addizionali Gomma, Resine formaldeidiche (comprendente anche la resina urea-formaldeidica al 10% in vaselina) e liberatori di formaldeide in uso nel nostro ambulatorio. Inoltre al paziente venivano praticati patch test con il collante utilizzato, veicolandolo al 5% ed al 10% in vaselina*.

Per i tempi di lettura delle reazioni, protratti fino al 7° giorno dall'apposizione del patch test, e la valutazione qualitativa e quantitativa delle reazioni ci siamo attenuti alle linee guida GIRDCA/SIDAPA⁶. Sono state osservate reazioni positive (++) nei confronti di Colla ureica Sinteko 1206 IT liquida[®] al 5% e al 10%, formaldeide 1%, difenilguanidina 1%, esame-tilentetramina 1%, Grotan BK[®] (tris idrossietil esaidro triazina) 1% e *Dermatophagoides* mix 10%.

Sulla base di quanto evidenziato, l'iter diagnostico e medico-legale è stato concluso con la diagnosi di DAC professionale delle mani, tabellata alla voce 69/d delle Nuove tabelle delle Malattie professionali nell'Industria e nell'Agricoltura⁷ con danno biologico valutato all'8%, cui è seguito un indennizzo in capitale⁸. Paolo è stato definitivamente allontanato dal lavoro alle presse, con completa risoluzione del quadro clinico e senza ricadute.

Discussione

Riguardo al risultato dell'esame allergodiagnostico, tutte le reazioni osservate hanno rilevanza conosciuta. Quella al *Dermatophagoides* mix è collegabile allo stato di atopia familiare e personale del paziente e va considerata anamnestica e non professionale, ma interferente sulla DAC. La reazione a formaldeide, anche in rapporto all'anamnesi che non fa menzione di dermatiti fuori dal lavoro alle presse, è quasi sicuramente dovuta alla liberazione di

questa aldeide dalla resina in cui, fra l'altro, si trova in eccesso rispetto all'urea (rapporto di 2:1). Ne deriva che la relativa reazione può essere considerata rilevante, attuale, primaria e professionale.

Per quanto riguarda difenilguanidina, noto accelerante nel processo di vulcanizzazione della gomma naturale e sintetica, la relativa reazione può valutarsi rilevante, attuale, aggravante e professionale in quanto dovuta all'uso dei guanti di gomma come dispositivi di protezione individuale durante il lavoro alle presse. La reazione a esametilentetramina risulta di più difficile interpretazione, perché questa sostanza può essere impiegata come accelerante della vulcanizzazione della gomma; però essendo un sostituto di formaldeide nella sintesi della resina ureica può essere considerata con questa in cosensibilità⁵. Nel nostro caso riteniamo più probabile la seconda circostanza e quindi la relativa reazione ha rilevanza attuale, primaria e professionale.

Uguale rilevanza ha la reazione a Grotan BK[®] probabilmente presente nel collante come conservante. Infine hanno ovviamente rilevanza attuale, primaria e professionale le reazioni al collante d'uso.

La negatività del patch test con la resina urea-formaldeidica al 10%, presente nella nostra serie Resine formaldeidiche, può essere interpretata, in accordo con Bruze⁹, tenendo conto che la quantità di formalina liberata dai vari "batch" di resina varia notevolmente con il tempo e con l'uso al quale il polimero è destinato. Non per niente l'autore citato concorda sulla necessità, confermata anche dalla nostra

esperienza, di saggiare il prodotto effettivamente usato dal lavoratore. In caso di positività al prodotto d'uso, l'esecuzione del patch test in soggetti di controllo è tuttavia considerata problematica, data la sottolineata probabilità di indurre una sensibilità¹⁰. Per questo motivo abbiamo preferito non effettuare il test con il collante in soggetti di controllo.

* Si ringrazia FIRMA SpA Diagent (Firenze) per la preparazione dei preparati allergenici.

Bibliografia

1. Candura F. Elementi di tecnologia industriale ad uso dei cultori di medicina del lavoro: il legno. 3a ed. Pavia: Comet Editrice, 1999; 1023.
2. Estlander T, Jolanki R, Alanko K, et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by wood dust. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 213.
3. Cohen D, Krant J. Contact dermatitis in cabinet makers. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al (eds). *Handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 854.
4. Gebhardt M, Elsner P. Adhesives and glues. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al (eds). *Handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 644.
5. Biorkner B. Plastic materials: Other plastics. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P (eds). *Contact dermatitis*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006; 607.
6. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 43.
7. Gazzetta Ufficiale N. 169 del 21 luglio 2008. Decreto Ministeriale 9 aprile 2008. Nuove tabelle delle Malattie professionali nell'Industria e nell'Agricoltura.
8. Gazzetta Ufficiale N. 50 del 1° marzo 2000. Decreto legislativo 23 febbraio 2000, n. 38. Art 13 (Danno biologico).
9. Bruze M. Patch testing with a mixture of 2 phenolformaldehyde resins. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 116.
10. De Groot AC. Patch testing: test concentration and vehicles for 4350 chemicals. 3rd ed. Wapserveen, The Netherlands: Acdegroot Publishing, 2008; 305.

Orticaria da contatto professionale con morfina

Maria Cristina Acciai¹, Antonietta Anna Molinu², Emilia Vanni¹, Achille Sertoli³ e Laura Parrini¹

Riassunto. Viene riferito il caso di una donna di 33 anni, con storia personale positiva per atopia mucosale, addetta alla produzione e al confezionamento dei farmaci in un'industria farmaceutica. La lavoratrice è risultata affetta da orticaria da contatto di palpebre e volto da esposizione professionale a morfina con modalità "airborne" e da autotrasporto, per rottura accidentale di fiale del farmaco. Il meccanismo patogenetico proposto è quello non immunitario, in rapporto all'attività istaminoliberatrice diretta degli oppiacei. Il definitivo allontanamento dal reparto di confezionamento dei farmaci ha consentito la completa risoluzione della sintomatologia. Vengono discussi gli aspetti eziopatogenetici e medico-legali.

Parole chiave: industria farmaceutica, orticaria da contatto professionale, farmaci, morfina.

Summary. *Occupational contact urticaria from morphine.* We report the case of a 33-year-old woman, with personal history of atopy, assigned to the production and the manufacturing of drugs in a pharmaceutical industry. She suffered from contact urticaria of the eyelids and face from professional exposure to morphine ("airborne" and autotransported). The reaction is probably not allergic, due to nonspecific release of large amounts of histamine. The removal from the department caused complete recovery. Pathomechanisms and legal aspects are discussed.

Key words: pharmaceutical industry, occupational contact urticaria, drugs, morphine.

Introduzione

Gli oppiacei più frequentemente segnalati come causa di reazioni cutanee sono morfina, eroina (diacetilmorfina) e codeina (metilmorfina) (figura 1). Oltre a pazienti e tossicodipendenti, possono essere coinvolti operatori sanitari e addetti dell'industria farmaceutica. Le più frequenti reazioni cutanee professionali da oppiacei sono la dermatite allergica da contatto (DAC) e l'orticaria da contatto (OC) non immunitaria, dovuta essenzialmente all'attività istaminoliberatrice degli oppiacei¹⁻⁵.

Descriviamo il caso di una lavoratrice di un'industria farmaceutica affetta da OC professionale da morfina.

Caso clinico

Maria Rosaria di 33 anni non riferiva familiarità per atopia, mentre dall'anamnesi personale risultava rino-congiuntivite perenne, con peggioramento nel periodo primaverile, iniziata all'età di 23 anni, con documentata sensibilizzazione ad acari maggiori, epitelio di gatto e di cane, pollini (tra cui graminacee e parietaria) ed alimenti (grano, arachidi, noccioline, pomodoro, mela, fragole, ciliegie, melone e pesca). I livelli di IgE totali sono risultati più volte elevati (oltre 1000 kU/l).

Dall'anamnesi lavorativa emergeva che da circa 15 anni la paziente era addetta alla produzione e al confezionamento di farmaci presso

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

²Unità Funzionale di PISLL Zona Nord-Ovest, Servizio di Dermatologia allergologica professionale, Azienda sanitaria locale 10, Firenze.

³Scuola di specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Dipartimento di Scienze dermatologiche, Università di Firenze.

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

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 31 maggio 2011.

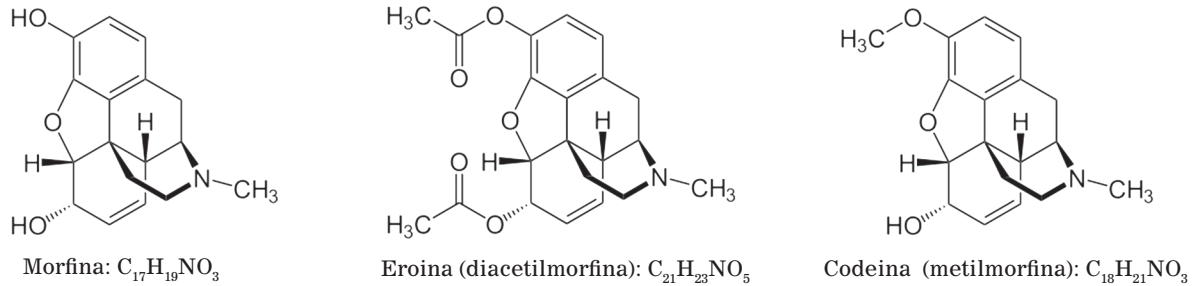


Figura 1 - Oppiacei più frequentemente responsabili di reazioni cutanee.

un'industria farmaceutica. In particolare negli ultimi 4 anni veniva adibita prevalentemente alla linea di produzione della morfina, come adetta alla "sperlatrice" meccanica. Riferiva che sia nella fase di incestinamento (inserimento dei contenitori riempiti con le fiale di morfina) che durante la sperlatura automatizzata (controllo del volume del prodotto all'interno delle fiale) si poteva verificare la rottura accidentale di fiale di morfina: in questi casi, la lavoratrice aveva il compito di pulire il piano del macchinario con panno sterile e con getto di aria compressa per rimuovere eventuali frammenti di vetro. Per lo svolgimento della mansione la paziente riferiva di utilizzare incostantemente mascherina e guanti di gomma.

Maria Rosaria da alcuni anni lamentava la comparsa di eritema ed edema delle palpebre e del volto con intenso prurito quando era adibita alla fase di incestinamento e sperlatura delle fiale di morfina. Gli episodi scomparivano rapidamente senza esiti con la sospensione dei contatti professionali e si ripresentano dopo la loro ripresa (test arresto/ripresa positivo). La suddetta sintomatologia risultava certificata dal medico curante, dal medico competente e dalla Unità Funzionale di Prevenzione Igiene e Salute sui Luoghi di Lavoro (PISLL) di appartenenza, nonché documentata da fotografie fornite dalla paziente stessa.

Recentemente un analogo episodio di angioedema palpebrale si era verificato dopo l'assunzione orale, a seguito di cefalea, di Tachidol® compresse, farmaco analgesico composto da paracetamolo e codeina (metilmorfina).

Al momento della visita si apprezzava soltanto iperpigmentazione periorbitaria con minima desquamazione pitiriasica.

Nel sospetto di una DAC acuta delle palpebre, veniva eseguito esame allergodiagnostico mediante patch test con la serie standard

SIDAPA, risultato positivo (++) soltanto per *Dermatophagoides mix* 10% in vaselina.

Non venivano praticati patch test, scratch e strip patch test a controllo immediato, né prick test con morfina per l'effettiva difficoltà nel reperimento di questo oppiaceo stante l'attuale legislazione sugli stupefacenti⁶ e per la loro scarsa utilità pratica data la frequenza di reazioni falsamente positive in rapporto alla nota spiccata attività istaminoliberatrice degli oppiacei.

Il dosaggio delle IgE specifiche non veniva richiesto perché non eseguito routinariamente nella nostra regione: peraltro, nei pochi casi in cui era stato effettuato sperimentalmente, non aveva dato risultati soddisfacenti.

L'anamnesi lavorativa, la storia clinica, la positività del test arresto/ripresa e la recente comparsa di edema palpebrale in seguito all'assunzione per via orale di Tachidol®, sono stati determinanti nel concludere l'iter diagnostico e medico-legale con la diagnosi di orticaria da contatto professionale da morfina. Il danno biologico è stato valutato pari al 6% e alla lavoratrice è stato corrisposto un indennizzo in capitale⁷.

Maria Rosaria è stata definitivamente allontanata dal confezionamento dei farmaci e adibita ad altra mansione (portineria), con completa risoluzione della sintomatologia.

Discussione

Gli episodi di orticaria, connessi indubbiamente con il lavoro, erano dovuti sia al contatto "airborne" con morfina in polvere presente nell'ambiente lavorativo sia all'autotrasporto del farmaco in soluzione alla regione palpebrale, attraverso le mani dell'operatrice bagnate dalla soluzione stessa durante la rottura

accidentale delle fiale. L'episodio edematoso palpebrale correlato all'assunzione dell'analgico Tachidol® può essere considerato come una sorta di test di provocazione. Infatti, una volta assorbita, la codeina (metilmorfina) viene metabolizzata a livello epatico ed una frazione viene *o*-demetilata a formare morfina. La codeina ha un'affinità eccezionalmente bassa per i recettori degli oppioidi e l'effetto analgesico è dovuto proprio alla sua conversione in morfina. La conversione della codeina in morfina viene effettuata dal citocromo P450 CYP2D6⁸.

Circa la patogenesi dell'edema palpebrale e del volto della nostra paziente è opportuno ricordare i meccanismi prospettati relativi all'insorgenza dell'orticaria da contatto: immunitario, non immunitario e a meccanismo incerto^{9,10}. Nel nostro caso propendiamo per quello non immunitario considerando il confinamento delle lesioni alle regioni del probabile contatto, la comparsa dell'edema esclusivamente alle palpebre in seguito all'assunzione orale di Tachidol® e tenuto conto della nota attività istaminoliberatrice diretta degli oppiacei. Questo dato giustifica peraltro l'inutilità nella pratica clinica dei test cutanei, cui si devono frequentemente reazioni falsamente positive. Un'individuale predisposizione, nel nostro

come in altri casi, potrebbe essere dovuta allo stato atopico, documentato anche dalla positività a *Dermatophagoydes* mix, che determinerebbe un più facile rilascio d'istamina dai mastociti così come una loro maggiore quantità nel derma¹⁰.

Bibliografia

1. Touraine A. Les dermatoses de l'opium. *Revue Méd* 1936; 53: 449.
2. Jordan JW, Osborne ED. Contact dermatitis from opium derivatives, with special reference to occupational aspects. *JAMA* 1939; 113: 1955.
3. Dore SE, Prosser Thomas EW. Contact dermatitis in a morphine factory. *Br J Dermatol* 1944; 56: 177.
4. Gimenez-Arnau AM. Health personnels. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, et al (eds). *Contact dermatitis*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006; 735.
5. Sasseville D, Blouin MM, Beauchamp C. Occupational allergic contact dermatitis caused by morphine. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 158.
6. Gazzetta Ufficiale Serie Generale N. 78 del 3 aprile 2010. Decreto 31 marzo 2010.
7. Gazzetta Ufficiale N. 50 del 1° marzo 2000. Decreto legislativo 23 febbraio 2000, n. 38. Art 13 (Danno biologico).
8. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Farmaci attivi sul sistema nervoso centrale. In: Hardman JG, Limbrid LE (eds). *Le basi farmacologiche della terapia*. Goodman & Gillman (10ª ed). Milano: McGraw-Hill, 2003; 564.
9. Maibach HI, Johnson HL. Contact urticaria syndrome. Contact urticaria to diethyltoluamide (immediate-type hypersensitivity). *Arch Dermatol* 1975; 111: 726.
10. Lahti A, Basketter D. Immediate contact reactions. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P, et al (eds). *Contact dermatitis*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006; 83.

Dermatite e onicodistrofie allergiche da contatto con unghie artificiali

Paolo Romita, Annarita Antelmi, Domenico Bonamonte e Caterina Foti

Riassunto. L'applicazione delle unghie artificiali per motivi estetici è un fenomeno in crescente diffusione. Tuttavia, questi manufatti sono in grado di provocare dermatite allergica da contatto o da contatto irritante, in particolare a causa della presenza di acrilati nelle colle che vengono utilizzate per incollare le unghie artificiali a quelle naturali. Riportiamo il caso clinico di una paziente di 56 anni che a distanza di 6 mesi dall'applicazione di unghie artificiali ha sviluppato una dermatite a livello di polpastrelli ed avambracci. I patch test effettuati hanno poi dimostrato l'imputabilità del collante utilizzato dalla paziente, e più precisamente di monomeri acrilici quali 2-idrossimetacrilato ed etilenglicole dimetacrilato, verosimilmente presenti come contaminanti, e non riportati sull'etichetta del prodotto. Una volta rimosse le unghie artificiali, la paziente ha mostrato anche una marcata onicodistrofia a livello di tutte le unghie, risoltasi nel tempo in correlazione con il normale turnover ungueale.

Parole chiave: unghie artificiali, dermatite allergica da contatto, acrilati, colla, etilenglicole dimetacrilato, 2-idrossietil metacrilato.

Summary. *Allergic contact dermatitis and nail dystrophies from artificial nails.* Acrylates are present in a wide variety of products and cause occupational and non-occupational allergic contact dermatitis. Common routes of exposure to acrylates are the use or handling of artificial nails, dental prostheses, dental cements and composite fillings, industrial glues, and ultraviolet-cured acrylic resin systems. Periungueal and/or fingertips dermatitis, fingertip paresthesias and nail dystrophies in a patient who uses artificial nails should prompt the clinician to consider acrylate allergy. We report the case of a non atopic 56-old-year woman who showed a fingertip dermatitis, associated to a scattered area of eczema to her forearms, 6 months after the application of artificial nails. Patch tests revealed positive reactions (++) to the nail glue tested as it is, 2-hydroxyethylmethacrylate and ethylenglycol dimethacrylate. In particular, these 2 latter haptens, likely contaminants, were not reported into the label of the glue. Furthermore, once the artificial nails were removed, the patient showed a severe onychodystrophy that completely healed.

Key words: artificial nails, allergic contact dermatitis, acrylates, glue, ethylenglycol dimethacrylate, 2-hydroxyethyl methacrylate.

Introduzione

L'applicazione delle unghie artificiali per motivi estetici è un fenomeno in crescente diffusione. Il modello più diffuso di tali unghie è rappresentato dalle cosiddette "tips", unghie in plastica preformate che vengono incollate sulle unghie naturali e sono presenti sul mercato in numerosi kit "fai da te". Occasionalmente, i collanti utilizzati possono provocare reazioni irritative ed allergiche: descriviamo il caso di una paziente che ha sviluppato una dermatite

allergica da contatto (DAC) con un collante per unghie artificiali.

Caso clinico

Maria, 56 anni, non atopica, casalinga, decideva di comprare per motivi puramente estetici un kit "fai da te" di unghie artificiali. Tale kit conteneva 10 "tips" in materiale plastico, una colla per unghie, ed un solvente per la rimozione delle stesse. Maria incollava le "tips"

sulla sua lamina ungueale naturale, effettuando nuove applicazioni di colla ogni 3 settimane per rinforzarle.

A distanza di 6 mesi, a seguito della comparsa di una dermatite pruriginosa a livello dei polpastrelli associata a perinichia, Maria giungeva alla nostra attenzione mostrando cheratosi subungueale e chiazze eczematose delle mani e degli avambracci.

In base ai dati anamnestici e clinici, veniva eseguito un esame allergodiagnostico mediante patch test con la serie standard SIDAPA, integrata con una serie acrilati utilizzata dalla nostra Unità (tabella1). Inoltre, la paziente forniva la colla adesiva per unghie da lei utilizzata, che veniva testata come tale. L'esame è stato eseguito seguendo le linee guida SIDAPA¹ con controlli a 3, 4 e 7 giorni dall'apposizione. Si osservava una positività (++) per 2-idrossietil metacrilato (2-HEMA) 2%, etilenglicole dimetacrilato (EGDMA), entrambi al 2% in vaselina, e per la colla. Da segnalare che durante l'esecuzione dei patch test è stata documentata la riacuteizzazione delle lesioni eczematose a livello degli avambracci.

Sulla base dei risultati ottenuti, si concludeva per DAC con acrilati e si consigliava alla paziente l'immediata rimozione delle unghie artificiali. Maria seguiva il nostro consiglio e dopo l'allontanamento delle unghie tornava alla nostra attenzione per un controllo. All'esame obiettivo, le unghie naturali si presentavano distrofiche e, più precisamente, erano apprezzabili trachionichia, onicolisi, onicoressi, linee di Mess, una marcata ipercheratosi subungueale; erano pure presenti lesioni eczemato-ragadiformi a livello dei polpastrelli (figure 1 e 2). Queste ultime lesioni regredivano rapidamente con un trattamento topico a base di mometasone furoato, effettuato 1 volta al giorno per 7 giorni. Al successivo controllo, a distanza di 6 mesi, Maria mostrava un progressivo miglioramento delle alterazioni ungueali in correlazione al normale turnover ungueale.

Discussione

La DAC da acrilati è frequentemente un quadro clinico che colpisce categorie professionali, quali estetiste ed odontotecnici². Nella sua forma più classica, si manifesta con lesioni eczematose a livello del dorso delle mani, della



Figura 1 - Onicodistrofie e dermatite eczematoza del 1° dito della mano sinistra.



Figura 2 - Alterazioni delle unghie e delle falangi distali della mano destra.

faccia ulnare delle stesse e dei polpastrelli, che per tali lavoratori rappresentano sede di contatto diretta con gli agenti sensibilizzanti, ma anche per via indiretta tramite manufatti o banconi contaminati^{2,3}. Sono inoltre segnalati casi di DAC aerotrasmissa con acrilati caratterizzati, in particolare, da lesioni a livello del viso^{2,3}.

La DAC con acrilati in clienti utilizzatrici di unghie finte sembra invece avere una minore incidenza rispetto alla forma professionale. La motivazione è da ricercarsi nella lamina ungueale, la quale protegge dalla penetrazione di agenti esogeni agendo da naturale barriera. Questa forma di DAC può insorgere con sintomi

Tabella I - Serie integrativa acrilati da noi utilizzata.

Allergeni	Concentrazioni*
2-Idrossietil metacrilato (2-HEMA)	2%
Etilenglicole dimetacrilato (EGDMA)	2%
2-Idrossipropil metacrilato (2-HPMA)	2%
Trietilenglicol dimetacrilato (TREGDMA)	2%
Etil cianoacrilato (ECA)	10%
Idrochinone monobenziletere	1%
Benzoile perossido	2%

*Tutti in vaselina

aspecifici, quali prurito a livello dei polpastrelli e perinichia, mentre le alterazioni ungueali sono mascherate dalle unghie artificiali. Se trascurata, può portare a danni severi del letto ungueale, quali onicodistrofia e marcata cheratosi subungueale.

Il primo caso di DAC con unghie artificiali⁴ è stato riportato in letteratura nel 1956, periodo in cui l'utilizzo di monomeri di metil metacrilato in questo ambito era ancora permesso. Solo nel 1974 la Food and Drug Administration ne ha proibito l'uso; tuttavia, monomeri di acrilati sono ancora presenti in differenti prodotti ad uso professionale.

Nel 2002, il Comitato Scientifico per i Prodotti di Consumo Europeo, inoltre, ha posto limitazioni circa altri prodotti con proprietà sensibilizzanti, come benzoile perossido e idrochinone, che dovrebbero essere presenti esclusivamente nei prodotti ad uso professionale. Attualmente, tuttavia, in prodotti finiti, come i kit "fai da te" per unghie artificiali, ne è tollerata una presenza pari allo 0,7% per il primo e a 200 ppm per il secondo⁵. Nonostante tutte queste limitazioni, i casi riportati di DAC con acrilati professionale ed extraprofessionale, non hanno subito un significativo decremento, probabilmente per il sempre più diffuso utilizzo di unghie artificiali.

Come si evince dal nostro caso e come già suggerito da altri Autori^{2,4,6}, la contaminazione delle colle per unghie con monomeri di acrilati

rappresenta un problema concreto. La nostra paziente, infatti, ha sviluppato una DAC mesi dopo l'applicazione di unghie artificiali a causa della ripetuta applicazione di una colla sulla cui confezione era riportata la presenza del solo etilcianacrilato, che è risultato negativo ai test epicutanei. Questi, però, hanno evidenziato una sensibilizzazione a 2 monomeri (2-HEMA e l'EGDMA), verosimilmente presenti all'interno della colla come contaminanti.

Quando si sospetta un caso di DAC con unghie artificiali, l'indagine allergodiagnostica di riferimento è rappresentata dall'esecuzione dei patch test con serie standard SIDAPA, associati a una serie integrativa acrilati. In particolare, vista la reattività crociata fra i vari acrilati ed il forte potere sensibilizzante degli stessi, nel 2007 Teik-Jin Goon *et al*⁷ hanno proposto, sulla base di un lavoro retrospettivo di 10 anni, alcuni specifici allergeni (tabella II) da utilizzare a seconda dei casi come "marker" di DAC con acrilati, in modo da ridurre l'esposizione dei pazienti a queste sostanze.

I rischi della DAC con acrilati non riguardano esclusivamente l'utilizzo di unghie artificiali. Va ricordato che tali sostanze sono presenti anche nei manufatti odontoiatrici. Bisognerà quindi segnalare ai pazienti precedentemente sensibilizzati ad acrilati presenti nei collanti per unghie artificiali di porre estrema attenzione all'utilizzo di materiali acrilici per uso odontoiatrico, e viceversa⁸.

Tabella II - Allergeni "marker" di dermatite allergica da contatto con acrilati.

Categorie di pazienti	Allergeni
Lavoratori in industrie di acrilati	TREGDA + 2-HPMA + BUDA/HDDA
Estetiste o venditori di unghie artificiali	2-HEMA + EGDMA + TREGDA
Personale nel settore odontoiatrico	2-HEMA
Pazienti con patologie odontoiatriche	2-HEMA + bis-GMA

Bis-GMA: 2,2-bis[4-(2-idrossi-3-metacrilossipropossi)fenil]propano; BUDA: 1,4-butanediolo diacrilato; EGDMA: etilenglicole dimetacrilato; HDDA: 1,6-esanediolo diacrilato; 2-HEMA: 2-idrossietil metacrilato; 2-HPMA: 2-idrossipropil metacrilato; TREGDA: trietilenglicole di acrilato

In conclusione, possiamo affermare che la DAC con acrilati contenuti nelle unghie artificiali sia una patologia che il medico deve riconoscere prontamente senza sottovalutarne i sintomi, spesso aspecifici. Alla luce della spesso inadeguata etichettatura dei manufatti commerciali di uso, sarebbero necessarie disposizioni legislative più rigorose al fine di tutelare i consumatori ed i lavoratori della categoria.

Bibliografia

1. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su dermatiti da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 45.
2. Lazarov A. Sensitization to acrylates is a common adverse reaction to artificial nails. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 169.
3. Roche E, de la Cuadra J, Alegre V. Sensitization to acrylates caused by artificial acrylic nails: review of 15 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 788.
4. Canizares O. Contact Dermatitis due to the acrylic materials used in artificial nails. *Arch Dermatol* 1956; 74: 141.
5. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products. The use of benzoyl peroxide, hydroquinone, hydroquinone methylether in artificial nail systems. 20th plenary meeting (4 June 2002). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/sccp_en.htm.
6. Constandt L, Hecke EV, Naryaert JM, et al. Screening for contact allergy to artificial nails. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 73.
7. Teik-Jin Goon A, Bruze M, Zimerson E, et al. Contact allergy to acrylates/methacrylates in the acrylate and nail acrylics series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 21.
8. Jung P, Jarisch R, Hemmer W. Hypersensitivity from dental acrylates in a patient previously sensitized to artificial nails. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 119.

Dermatite atopica (a cura di Monica Corazza)

Probiotici, prebiotici e simbiotici nella dermatite atopica: dai presupposti scientifici alle evidenze cliniche

Alessandro Borghi, Sara Minghetti e Monica Corazza

Probiotici, prebiotici e simbiotici: definizione

Probiotici

I probiotici sono batteri commensali non patogeni che, somministrati in quantità adeguate, sono in grado di esercitare un effetto benefico nell'ospite¹. Isolati di norma dal tratto gastro-intestinale umano, gli agenti probiotici, quando vengono assunti, devono raggiungere l'intestino dell'ospite in condizioni vitali, resistendo all'azione digestiva dei succhi gastrici e dei sali biliari; giunti in sede intestinale, è necessario che aderiscano alla parete della mucosa enterica. I batteri più comunemente impiegati come probiotici appartengono ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*². Sono stati somministrati con le medesime finalità anche lieviti, in particolare *Saccharomyces boulardii*.

Sia nel modello animale sia nell'uomo sono state individuate svariate azioni dei probiotici, potenzialmente utilizzabili a fini terapeutici. I probiotici promuovono la funzione di barriera intestinale, normalizzano la microecologia locale, stimolano la produzione di immunoglobuline (Ig) A secretorie e, soprattutto, modulano la secrezione di citochine²⁻⁵. In particolare, inducono la riduzione della sintesi di citochine di tipo T helper 2 (Th2), a favore di un profilo citochinico T helper 1 (Th1), e stimolano il rilascio di citochine ad azione antinfiammatoria, quali interleuchina (IL) 10 e transforming

growth factor (TGF) β , prodotte da linfociti T regolatori (Treg). Alcuni studi hanno tuttavia riscontrato risultati incongruenti rispetto a questa azione immunomodulatoria, suggerendo una possibile eterogeneità nella stimolazione del sistema immunitario da parte di batteri appartenenti a generi diversi⁶; inoltre, non è escludibile un differente effetto dei probiotici nelle valutazioni sperimentali in vitro rispetto alla integrazione dietetica *in vivo*⁷.

Prebiotici

I prebiotici sono oligosaccaridi scarsamente degradabili che nel colon stimolano selettivamente la crescita e l'attività di specie batteriche commensali benefiche, in particolare dei microrganismi probiotici⁸. I prebiotici non dovrebbero essere idrolizzati o assorbiti nelle porzioni superiori del tratto gastrointestinale e, in ultima istanza, devono essere in grado di alterare la flora microbica intestinale a vantaggio di commensali predisponenti a uno stato di salute, quali bifidobatteri e lattobacilli. Il latte materno contiene prebiotici naturali, mentre, nei preparati artificiali, galatto- e frutto-oligosaccaridi possono in qualche misura vicariarne l'azione⁹.

La somministrazione di prebiotici ha fatto registrare effetti sul sistema immunitario intestinale, quali un'incrementata sintesi di IgA, IL10, interferon (IFN) γ e TGF β ¹⁰. Si tratta verosimilmente di un'azione indiretta, in cui la

promozione della crescita di lattobacilli e bifidobatteri, da parte dei prebiotici, ne rappresenta un meccanismo plausibile. Le proprietà immunologiche dei prebiotici possono essere dovute anche al fatto che la loro fermentazione determina la sintesi di acidi grassi a catena corta (short chain fatty acid, SCFA) e acido lattico. Studi *in vitro* hanno rilevato che SCFA stimolano la produzione di IFN γ e IL10 e che i leucociti dispongono di recettori specifici per gli SCFA¹¹.

Simbiotici

Per simbiotici si intendono prodotti dietetici che contengono sia probiotici sia prebiotici. I prebiotici somministrati con i probiotici hanno il compito di favorirne la crescita a livello intestinale¹².

Presupposti all'impiego di probiotici e prebiotici nella dermatite atopica

La ricerca di strategie preventive e terapeutiche nella gestione della dermatite atopica (DA) si è focalizzata anche sull'impiego di probiotici e prebiotici^{2,13}. La DA è una malattia infiammatoria conseguente all'interazione di fattori genetici predisponenti e ambientali. Sul piano clinico esprime, in estrema sintesi, la combinazione di un difetto strutturale e funzionale della barriera epidermica, di un'eccessiva reattività infiammatoria della cute e di un'abnorme risposta immunitaria, prevalentemente di

tipo Th2, verso antigeni ambientali diversi. In una quota rilevante di pazienti, la DA si associa a uno stato di atopia e ne rappresenta sovente la prima manifestazione, cui può fare seguito la sequenza degli altri quadri clinici che definiscono la "marcia atopica".

La cosiddetta "ipotesi igienica", com'è attualmente concepita, individua nell'interazione tra ambiente microbiologico e sistema immunitario, nella prima infanzia, il presupposto patogenetico per una sorta di condizionamento allo sviluppo di patologie sia Th1- sia Th2-mediate, tra le quali anche le malattie allergiche^{14,15}. La colonizzazione intestinale da parte di specie particolari di batteri e le infestazioni parassitarie sembrano esercitare un effetto protettivo sul rischio di sensibilizzazione, attraverso la modulazione della risposta immunitaria dell'ospite. A questo riguardo, la composizione della flora microbica intestinale nelle prime fasi della vita appare di cruciale importanza nel fisiologico sviluppo del tessuto linfoide della mucosa del tratto gastroenterico (gut-associated lymphoid tissue, GALT) e della sua immunocompetenza¹⁶. In particolare, la presenza a livello intestinale di determinati batteri e parassiti sembra favorire lo sviluppo di popolazioni linfocitarie Treg e la conseguente sintesi di citochine immunosoppressive, come IL10 e TGF β . I microrganismi intestinali risultano pertanto coinvolti nell'induzione della tolleranza agli stimoli antigenici alimentari, mediata dai linfociti Treg. A riprova di ciò, ne deriva, ad esempio, che in modelli animali germ-free non viene sviluppata tolleranza alimentare nei confronti di proteine dell'uovo, con conseguente sviluppo di una abnorme reattività Th2 e sintesi di IgE-specifiche¹⁷. L'inoculazione di *Bifidobacterium infantis* ripristina uno stato di tolleranza alimentare, ma solo se si interviene in fase neonatale. Analogamente, in topi germ-free, caratterizzati da un difetto dell'attività T regolatoria, la somministrazione di *Lactobacillus planctarum* induce un aumento della quota di linfociti T reg¹⁸.

Anche nell'essere umano esistono evidenze sul potenziale ruolo della flora microbica intestinale nello sviluppo di atopia. I lattanti nutriti al seno presentano una flora intestinale composta prevalentemente da bifidobatteri, mentre nei pari età allattati artificialmente

la composizione della microflora risulta più eterogenea e prevede la presenza di numerosi altri batteri anaerobi e aerobi, segnatamente clostridi e coliformi¹⁹. La più bassa prevalenza di atopia e di DA riscontrata nei bambini allattati al seno potrebbe trovare una spiegazione anche nella tipologia della popolazione microbica intestinale. Alcuni studi hanno evidenziato che questa stessa differenza di composizione microbica intestinale tra atopici e non atopici è presente anche nel corso dell'infanzia. Sono riportati, tuttavia, studi che non hanno riscontrato differenze sostanziali nella composizione microbica della flora intestinale di bambini con DA associata ad allergie alimentari IgE-mediate, e bambini affetti da DA senza sensibilizzazione nei confronti di antigeni alimentari².

Da altre osservazioni, il turnover dei germi intestinali nelle prime fasi della vita sembra rappresentare un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di atopia. Sono stati condotti studi longitudinali sulla flora batterica intestinale di bambini del Pakistan, paese a bassa prevalenza di allergia, e di bambini svedesi, in cui la prevalenza di allergia è elevata, con l'obiettivo di rilevare eventuali differenze²⁰. Sebbene in entrambe le popolazioni venisse riscontrata una precoce colonizzazione da parte di *Escherichia coli*, i soggetti svedesi erano portatori per anni dello stesso ceppo, mentre nei pakistani si registrava la presenza e la crescita di ceppi nuovi.

Pertanto, seppure i dati della letteratura non siano sempre univoci, è possibile supporre che un'adeguata stimolazione antigenica da parte della flora microbica intestinale concorra allo sviluppo di uno stato immunitario maturo ed equilibrato. Al contrario, una difettosa sollecitazione microbica sembra poter rappresentare un presupposto alla strutturazione di una condizione di immunocompetenza aberrante, che può tradursi in atopia. Ne consegue, quantomeno teoricamente, che un intervento esogeno volto a equilibrare la composizione della flora microbica intestinale possa esercitare un'azione preventiva sullo sviluppo di uno stato allergico. È ipotizzabile, quindi, che anche la DA, particolarmente quando associata a una diatesi allergica, possa trarre giovamento dalla somministrazione di probiotici, prebiotici o simbiotici.

Probiotici e prebiotici nella dermatite atopica: gli studi clinici

Sono stati condotti diversi studi sull'integrazione alimentare con probiotici e prebiotici, anche in associazione, sia nella prevenzione sia nella terapia della DA²¹.

Prevenzione della DA

Esistono studi clinici randomizzati in doppio cieco, controllati rispetto a placebo, sull'efficacia del supplemento dietetico di probiotici nella prevenzione dello sviluppo di DA in soggetti considerati a rischio. Il protocollo di questi studi prevedeva la somministrazione di differenti microrganismi del genere *Lactobacillus* o, in un unico studio, di bifidobatteri. In alcuni trial, i probiotici o il placebo sono stati somministrati alla madre nelle ultime 2-4 settimane di gestazione. In tutti gli studi, subito dopo la nascita, i probiotici erano somministrati direttamente ai neonati o, alternativamente, alle madri durante l'allattamento, per tempi variabili da 3 mesi a 1 anno. Il supplemento dietetico alla madre, in gravidanza e nel corso dell'allattamento, trova un razionale in un collegamento entero-mammario, per il quale i probiotici sono trasmessi al figlio attraverso il latte materno. Gli effetti dell'intervento preventivo sono stati valutati con follow-up di diversa durata, fino a un massimo di 7 anni²¹.

Dai risultati di alcuni studi è emersa una riduzione dell'incidenza di DA, in misura statisticamente significativa, nel gruppo cui sono stati somministrati i probiotici rispetto al gruppo di controllo²². Non è stato riscontrato, viceversa, alcun effetto sullo sviluppo di altre malattie allergiche né sul rischio di sensibilizzazione. In uno studio, mentre il tasso di incidenza di DA, complessivamente, non è risultato significativamente diverso nei due gruppi a confronto, l'insorgenza di DA associata a elevati livelli plasmatici di IgE è risultata meno frequente, con significatività statistica, nei soggetti che hanno ricevuto i probiotici rispetto ai soggetti trattati con placebo²³.

Non mancano, tuttavia, risultati dissonanti rispetto ai precedenti. In due studi, il supplemento di probiotici non ha determinato alcun effetto preventivo sull'incidenza di DA. Al contrario, in uno dei

due trial veniva riscontrata una frequenza di sensibilizzazione e di DA IgE-associata maggiore nei soggetti cui era stato somministrato il probiotico²⁴.

Esistono diverse possibili spiegazioni per questa discrepanza di risultati. In primo luogo, nei diversi studi sono stati somministrate diverse specie di *Lactobacillus*. L'effetto dei probiotici è ceppo-specifico, pertanto si può ipotizzare, in base a quanto riscontrato, che non tutti i ceppi siano indifferentemente candidabili nella prevenzione della DA. Inoltre, il dosaggio di probiotici somministrato nei diversi studi è stato estremamente eterogeneo e non si può escludere che anche questo aspetto possa avere condizionato i risultati ottenuti. Da ultimo, gli studi pubblicati sono stati concepiti e condotti con disegni molto differenti tra loro: non c'è omogeneità nel numero di partecipanti, nei criteri utilizzati per la stima del rischio di sviluppare DA, nell'eventuale somministrazione di probiotico alla madre durante le ultime settimane di gravidanza, nonché nella somministrazione dei probiotici al neonato, direttamente o indirettamente attraverso il latte materno.

Un singolo studio clinico ha preso in esame l'efficacia della somministrazione dei prebiotici nella prevenzione della DA²⁵. Una miscela di galatto-oligosaccaridi e frutto-oligosaccaridi, confrontata al placebo, è stata somministrata ai neonati per 6 mesi. Nel braccio dei soggetti trattati con gli oligosaccaridi era riscontrato un quantitativo di bifidobatteri fecali significativamente maggiore che nel braccio di controllo. In uno studio è stata invece valutata l'efficacia di un prodotto simbiotico, somministrato alla madre per le 2-4 settimane antecedenti il parto e al neonato per i successivi 6 mesi²⁶. In entrambi gli studi, tanto con il prebiotico quanto con il simbiotico, è stata ottenuta una ridotta incidenza di DA rispetto al placebo.

Terapia della DA

Rispetto agli studi sull'effetto preventivo, quelli condotti con l'obiettivo di verificare l'efficacia dei probiotici nel trattamento della DA hanno fornito indicazioni più controverse^{2,21}. Nella maggioranza di questi studi, è stata prevista la somministrazione di lattobacilli comparati al placebo o, in alternativa, di bifidobatteri, per tempi variabili da 4 a 18 settimane. L'età di inclusione dei pazienti era piuttosto varia, da pochi mesi a 4-5 anni d'età.

In alcuni studi, la somministrazione dei probiotici ha determinato un miglioramento del quadro cutaneo, misurato con il sistema SCORAD, rispetto al controllo; il beneficio clinico, tuttavia, era talora solo transitorio²⁷. In altri studi, i probiotici hanno indotto un miglioramento del quadro cutaneo esclusivamente nei casi di DA associati a livelli plasmatici elevati di IgE²⁸. In un numero di studi sostanzialmente sovrapponibile ai precedenti, infine, l'integrazione alimentare con probiotici non ha sortito alcun effetto significativo sulla severità della DA, rispetto al gruppo di controllo²⁹.

Analogamente a quanto detto relativamente agli studi sulla prevenzione della DA, l'eterogeneità dei trial analizzati, in termini di numerosità dei pazienti arruolati, di criteri d'inclusione e di tipologia d'intervento terapeutico, può rendere ragione della difformità dei risultati ottenuti. In aggiunta, l'interpretazione dei dati rilevati può risultare "inquinata" dal naturale decorso della malattia, in cui normalmente si alternano esacerbazioni e remissioni dell'eczema, e dal possibile concomitante utilizzo di corticosteroidi topici.

In un unico studio, era confrontata l'efficacia terapeutica di un integratore simbiotico rispetto al prebiotico in bambini affetti da DA. I pazienti, dell'età media di 6 anni, erano trattati per 12 settimane. Al termine del periodo di

trattamento, non erano rilevate differenze significative, in base al sistema di punteggio SCORAD, nei due gruppi a confronto³⁰.

Gli effetti collaterali conseguenti a un sovradosaggio di probiotici consistono in flatulenza, gonfiore addominale e diarrea.

Conclusioni

All'integrazione alimentare con probiotici, prebiotici e simbiotici viene riconosciuto un potere immunomodulante, potenzialmente in grado di prevenire l'insorgenza di malattie associate a un'aberrante attivazione del sistema immune, come la DA, specialmente quando associata a uno stato allergico. In base a questo presupposto, sono stati condotti diversi studi volti ad analizzare l'azione sia preventiva sia terapeutica di probiotici e prebiotici nella DA.

Gli studi disponibili, estremamente eterogenei per impostazione metodologica e numerosità dei soggetti inclusi, non forniscono evidenze univoche. I risultati dei trial clinici di tipo preventivo, condotti in neonati considerati a elevato rischio di sviluppare DA, sembrano nel complesso promettenti. Sono meno convincenti i risultati degli studi incentrati sull'impiego di probiotici e prebiotici, anche in associazione, nella terapia della DA.

In linea generale, allo stato attuale delle prove disponibili, la somministrazione di probiotici o prebiotici non è da considerare un intervento raccomandato nella pratica clinica. Vanno individuati con maggiore chiarezza i ceppi più efficaci e vanno definiti dosaggi, epoca, durata e modalità della somministrazione dell'intervento dietetico integrativo. Data la sostanziale assenza di effetti collaterali, può essere consigliato il supplemento di probiotici in epoca perinatale, in particolare nella prevenzione dell'insorgenza della malattia in soggetti considerati particolarmente a rischio.

Summary. *Probiotics, prebiotics and synbiotics in atopic dermatitis: from theory to clinical evidences.* Probiotics are live human bacteria, not pathogens, which provide health benefits for the host when exogenously administered in adequate amounts. Many different effects of probiotics, notably of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, have been described: stabilization of the intestinal barrier, stimulation of intestinal IgA production and modulation of cytokine production. In particular, probiotics have been shown to lead to a reduction in Th2 cytokines and increased production of interleukin 10 and transforming growth factor β by regulatory T cells. Prebiotics are non-digestible food ingredients that selectively stimulate the growth and the activity of a limited number of bacterial species in the colon, such as probiotics. Studies have demonstrated positive effects of prebiotics on immune system effectiveness. It has been argued that prebiotics

act on the immune system through both probiotics stimulation and increased production of short-chain fatty acids by the same bacteria. Products containing both probiotics and prebiotics are called synbiotics. In synbiotics, the prebiotic compound selectively stimulates the probiotic compound, creating a synergetic effect. The hygiene hypothesis considers the intestinal microflora as involved in developing a physiologic immunocompetence and a normal balance between Th1 and Th2 lymphocytes. The intestinal microorganisms provide early precious immunologic stimulation that contributes to immune system regulation and tolerance acquirement from the first moments of life. Consistent with this, changes in intestinal colonization pattern during infancy, due to an excessively hygienic lifestyle, may explain the rise of both Th1- and Th2-mediated diseases. Based on their immunomodulatory effects, probiotics have been considered to improve and prevent immune disorders, like allergy and atopic dermatitis (AD). Prenatal and postnatal probiotic, prebiotic and synbiotic supplementation for prevention and treatment of pediatric AD has been studied in clinical trials. Taken together, there are conflicting results regarding the effects of probiotics and prebiotic as preventive and therapeutical measurements. The inconclusive results of these clinical trials may be related to considerable differences in study design, dosage of the probiotics, supplementation of different probiotic strains, duration of administration and length of follow-up. Current evidence is more convincing for probiotics' efficacy in the prevention than in the treatment of AD. However, the contradictory results of the available clinical trials indicate that probiotics and prebiotics cannot be generally recommended for treating and preventing AD. Further investigation with standardized parameters in a representative number of patients should be focused on finding the most suitable strains of probiotics, probiotics' and prebiotics' dosage, start-up time and duration of supplementation.

Key words: atopic dermatitis, probiotics, prebiotics, hygiene hypothesis, immunity.

Bibliografia

- Saarela M, Mogensen G, Fonden R, et al. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 2000; 84: 197.
- Van der Aa LB, Heymans HAS, van Aalderen WMC, et al. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allerg Immunol* 2010; 21: e355.
- Pessi T, Sütas T, Hurme M, et al. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1804.
- Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, et al. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 16: 65.
- Isolauri E, Kalliomäki M, Laitinen K, et al. Maturation of the maturing gut barrier and micobiotica: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Desn* 2008; 14: 1368.
- Taylor AR, Hale J, Wiltschut J, et al. Effects of probiotic supplementation for the first 6 months of life on allergen- and vaccine-specific immune responses. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1227.
- Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG, et al. Probiotics have a different potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 237.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401.
- Coppa GV, Bruni S, Morelli L, et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: S80.
- Cavaglieri CR, Nishiyama A, Fernandes LC, et al. Differential effects of short-chain fatty acids on proliferation and production of pro- and anti-inflammatory cytokines by cultured lymphocytes. *Life Sci* 2003; 73: 1683.
- Le PE, Loison C, Struyf F, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 25481.
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361S.
- Fölster-Holst R. Probiotics in the treatment and prevention of atopic dermatitis. *Ann Nutr Metab* 2010; 57(Suppl): 16.
- Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998; 53 (Suppl.46): 20.
- Noverr MC, Huffnagle GB. The "microflora hypothesis" of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1511.
- Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, et al. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001; 3: 1021.
- Ostman S, Rask C, Wold AE, et al. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. *Eur J Immunol* 2006; 36: 2336.
- Herias MV, Hessle C, Telemo E, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* colonizing the intestine of gnotobiotic rats. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 283.
- Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct pattern of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129.
- Adleberth I, Jalil F, Hanson LA. High turnover rate of *Escherichia coli* phenotypes in the intestinal flora of infants in Pakistan. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 587.
- Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076.
- Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174.
- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184.
- Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192.
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*

- nol 1997; 99: 179.
28. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 389.
29. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 899.
30. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, et al. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy* 2006; 61: 431.

Notiziario

Congressi

29 settembre -1 ottobre 2011

11° Congresso nazionale SIDAPA

Bari, Sheraton Hotel Nicolaus
Presidenti: Gianni Angelini, Gino Antonio Vena
Segreteria organizzativa: SGC Congressi,
Via Salvo d'Acquisto 73, 81031 Aversa (CE)
tel: 0818154619; fax: 0815044177
e-mail: info@sgccongressi.it
www.sgccongressi.it

5-8 ottobre 2011

50° Congresso nazionale ADOI

Palermo, San Paolo Palace Hotel
Presidenti: Salvatore Amato, Stefano La Greca
Segreteria organizzativa: Italymeeting,
Via Parsano 6/b, 80067 Sorrento (NA)
tel: 0818784606; fax: 0818071930
e-mail: info@italymeeting.it
adoi2011@italymeeting.it
www.italymeeting.it

20-24 ottobre 2011

20th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology

Lisbon, Internationales Congress Centrum
Presidente: António Picoto
Segreteria organizzativa: Mundiconvenius
Av. 5 de Outubro 53-2, 1050 - 048 Lisbon/ Portugal
tel: +351 213155135; fax: +351 213558002
e-mail: info@eadvlisbon2011.org
www.eadvlisbon2011.org

12 novembre 2011

Corso teorico-pratico di Dermato-allergologia pediatrica

Genova, Badia della Castagna
Presidenti: Corrado Orcella, Gianmaria Viglizzo
Segreteria organizzativa: Centro Internazionale di Studi e Formazione "Germana Gaslini"
Via Romana della Castagna 11°, 11148 Genova
tel: 0105636865; fax: 0103071951
e-mail: lenacosulich@ospedale-gaslini.ge.it
www.sispge.com

22-25 novembre 2011

14° Corso pratico finalizzato allo sviluppo continuo professionale di allergologia clinica per medici e infermieri (DAM 2011)

Milano, AO Ospedale Niguarda Cà Granda
Presidente: Elide Pastorello
Segreteria organizzativa: iDea congress,
Via della Farnesina 224, 00135 Roma
tel: 0636381573; fax 0636307682
www.ideacpa.com

28-29 gennaio 2012

XIV Giornate di Terapia in Dermovenereologia

Catania, Excelsior Hotel
Presidente: Antonio Sapuppo
Segreteria organizzativa: La Duca Viaggi by LDV srl,
Piazza Europa 1, 95127 Catania
tel 0957222295; fax 0957222298
e-mail: dermatologia@edv.it

6-10 giugno 2012

9th EADV Spring Symposium

Verona, Conference Center, Palaexpo Verona Fiere
Presidente: Giampiero Girolomoni
Segreteria organizzativa: Ecliptica srl,
Via Aldo Moro 22, 25124 Brescia
tel 0302452818; fax 0302452826
e-mail: info@eadvverona2012.org
www.eadv.org

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 (derlam@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 esplicitivo in corsivo. E' necessario citarle nel testo senza abbreviazioni e con numeri romani (es.: tabella I). Tutte le illustrazioni (grafici, disegni, schemi e fotografie) sono considerate figure e devono essere contraddistinte progressivamente con numeri arabi (es.: figura 1). Le dimensioni consigliate sono: cm 8 (base) x 5 o 10 (altezza); dimensioni diverse vanno calcolate in proporzione. Sul retro di ciascuna figura devono essere indicati, oltre il numero progressivo, il cognome del primo Autore, il titolo dell'articolo, il lato alto. Ogni figura deve essere corredata da una didascalia. Le figure vanno separate dal testo e le didascalie riportate su un foglio a parte. Nelle didascalie delle foto istologiche, indicare metodo di colorazione e ingrandimenti.

Disegni e fotografie

Disegni e fotografie devono essere inviati tramite compact disc in formato JPeg. Eventuali didascalie interne devono avere dimensioni compatibili con l'eventuale riduzione proporzionale dell'intera figura. In mancanza di tali requisiti, i disegni saranno rielaborati e le spese relative saranno addebitate agli Autori. Le figure a colori saranno accettate solo se utili in modo significativo. Il costo delle figure a colori verrà preventivamente comunicato agli Autori. Le fotografie che consentono l'identificazione di pazienti devono essere evitate: in taluni casi potrà essere utilizzata una mascherina nera che copra gli occhi del soggetto.

Bibliografia

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

E' 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.

desamix effe

0,3% + 1% crema
desametasone+clotrimazolo

antiinfiammatorio
antifungino
antibatterico



Attivo contro staphylococcus aureus
streptococcus pyogenes

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DESAMIX EFFE 0,3% + 1% CREMA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono: Principi attivi: DESAMETASONE 0,3 g, CLOTRIMAZOLO 1,0 g.

Eccipienti: contiene alcool cetilico.

3. FORMA FARMACEUTICA: Crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche:

A scopo preventivo e curativo di infezioni sovrapposte, in tutte le malattie cutanee, per le quali è indicata una terapia topica steroidea.

In tutte le micosi superficiali primitive o secondarie, sostenute da Epidermophyton, Trichophyton, Microsporum, Candida e Malassezia furfur: tinea pedis (piede d'atleta), tinea corporis, tinea inguinalis (eczema marginato di Hebra), candidosi (intertrigini inguinali, sottomammare, ascellari, interdigitali, boccarola), pityriasis versicolor. Nelle piodermiti primitive (impetigine, ostioloiccoliti, intertrigini).

Nell'eritrasma (inguinale, ascellare, interdigitale).

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

Applicare la crema sulle lesioni 2-3 volte al giorno, frizionando delicatamente.

Il trattamento va protratto per almeno 5 giorni dopo il conseguimento della guarigione clinica.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Affezioni dermatologiche quali: acne, rosacea, dermatiti periorali, lue, tubercolosi cutanea.

Malattie virali con localizzazione cutanea (ad. es. herpes simplex, varicella).

Reazioni cutanee alle vaccinazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

Nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. L'applicazione epicutanea dei cortisonici nel trattamento di dermatosi estese e per periodi prolungati, può determinare un assorbimento sistemico; tale evenienza si verifica più facilmente quando si ricorra al bendaggio occlusivo. Nei neonati il pannolino può fungere da bendaggio occlusivo. L'uso, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

Analogo comportamento deve essere adottato in caso di sviluppo di microrganismi non sensibili e di infezioni secondarie. Ove debbano trattarsi lesioni estese con il bendaggio occlusivo è opportuno trattarle a zone successive onde evitare interferenze con l'omeostasi termica ed effetti sistemici dei componenti. DESAMIX EFFE non è per uso oftalmico. Questo medicinale contiene alcool cetilico. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

Non segnalate nelle comuni terapie di pertinenza.

4.6 Gravidanza e allattamento:

Nelle donne in stato di gravidanza, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:

DESAMIX EFFE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati:

In corso di terapia cortisonica epicutanea, specie per trattamenti intensi e prolungati, possono manifestarsi alcuni dei seguenti effetti collaterali: sensazione di bruciore, prurito, irritazione, dermatite allergica da contatto, secchezza della pelle, atrofia cutanea, ipertricosi, eruzione acneica, ipopigmentazione; atrofia e strie localizzate alle zone intertriginose trattate per un lungo periodo di tempo con medicazione occlusiva.

4.9 Sovradosaggio:

Nell'eventualità di applicazioni prolungate su superfici estese (più del 10% della superficie corporea), su cute lesa o in presenza di bendaggio occlusivo possono manifestarsi, in seguito

ad assorbimento sistemico del desametasone, gli effetti caratteristici della corticoterapia sistemica, con inibizione dell'asse ipofisi-surrene e comparsa di ipercorticismo.

La sindrome di Cushing e la rarissima ipertensione endocranica ne sono l'espressione clinica. La scomparsa di questi sintomi si verifica in seguito ad interruzione del trattamento che deve essere progressiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

Il DESAMIX EFFE è costituito dall'associazione di un corticosteroide sintetico: il desametasone, con un antimicotico ad ampio spettro attivo anche nei confronti dei batteri Gram positivi: il clotrimazolo.

Il desametasone presenta una elevata attività antiallergica ed antiinfiammatoria, circa 30 volte superiore a quella dell'idrocortisone e circa 5 volte superiore a quella del prednisolone.

Il clotrimazolo è un derivato imidazolico per uso topico che presenta sia in vitro che in vivo una elevata attività nei confronti di una larga varietà di miceti, lieviti e muffe fra i quali funghi patogeni appartenenti ai generi: Trichophyton, Epidermophyton, Candida, Microsporum, Coccidioides Immitis, Histoplasma Capsulatum, Aspergillus, Malassezia furfur, ecc.

E' inoltre attivo nei confronti di: Staphylococcus aureus e Streptococcus Piogenes e sviluppa azione inibitrice e fungicida sul Trichomonas Vaginalis.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

I principi attivi presenti nel DESAMIX EFFE esercitano essenzialmente un effetto locale a livello della zona trattata e, nelle normali condizioni di impiego, il loro assorbimento è limitato a livello dell'epidermide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza:

Desametasone: Tossicità acuta: DL 50 (topo s.c.) sup. a 700 mg/kg; DL 50 (ratto s.c.) 120 mg/kg. Clotrimazolo: Tossicità acuta: DL 50 (ratto p.o.) 708 mg/kg; DL 50 (topo p.o.) 903 mg/kg; DL 50 (coniglio p.o.) 1000 mg/kg.

Tossicità cronica: in seguito a somministrazione topica prolungata, il Clotrimazolo ha dimostrato buona tollerabilità sia a livello locale che sistemico.

Teratogenesi:

Desametasone: L'applicazione locale di corticosteroidi ad animali da laboratorio gravidi può indurre, in seguito ad assorbimento sistemico la comparsa di malformazioni fetali.

La trasferibilità del reperto alla specie umana non è dimostrata.

Clotrimazolo: Il Clotrimazolo non presenta, nei comuni animali da laboratorio, attività embriotossiche o teratogene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

Eccipienti: Alcool cetilico, alcool stearilico, paraffina liquida, polisorbato 60, sorbitan stearato, sorbitolo 70% non cristallizzabile, isopropile miristato, alcool benzilico, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità:

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità:

Validità: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione:

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

Tubetto in alluminio.

Tubo 30 g.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione:

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

022235042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo A.I.C. Gennaio 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Ottobre 2010

Regime di dispensazione: RR

Prezzo al pubblico: € 8,70

