

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 65, NUMERO 3, SETTEMBRE-DICEMBRE 2011

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice

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
nel dicembre 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

Moderna fisiopatologia del prurito <i>Giuseppe De Panfilis, Fabio Zambito e Silvia Castagnetti</i>	»	77
---	---	----

Lavori originali

Interleuchina 33 ed interleuchina 1F9 nella patogenesi della dermatite allergica da contatto <i>Martina Mattii, Anna Balato, Serena Lembo, Maria Schiattarella, Cataldo Patrino, Nicola Balato e Fabio Ayala</i>	»	86
---	---	----

Casi clinici

Dermatite allergica da contatto da mute in neoprene <i>Stefania Zauli, Michela Ricci, Sara Minghetti, Lucia Mantovani e Monica Corazza</i>	»	92
---	---	----

Dermatite da contatto professionale con proteine in un panificatore <i>Paolo Romita, Giovanni Mistrello, Annarita Antelmi e Caterina Foti</i>		96
--	--	----

Pustolosi acuta localizzata da sodio metabisolfito <i>Leonardo Bianchi, Francesco Lanza, Diletta Neve e Paolo Lisi</i>	»	99
---	---	----

Ulcere delle gambe a tipo ectima gangrenoso da <i>Morganella morganii</i> , inquinante biotico dell'ambiente <i>Emilia Cerulli, Diletta Neve e Luca Stingeni</i>	»	102
---	---	-----

Proposte terapeutiche

Efficacia e sicurezza dell'acido ialuronico in dermocosmesi: il "caso" Viscoderm® <i>Gianfranco Tajana, Leonardo Bianchi, Vittoria Iorio e Paolo Lisi</i>	»	106
--	---	-----

L'eritromicina topica nella terapia della dermatite atopica <i>Claudio Lembo, Cataldo Patrino, Chiara De Leonibus, Luigia Panariello, Serena Lembo e Fabio Ayala</i>	»	113
---	---	-----

Rubriche

<i>Dermatologia professionale</i> Materiali per costruzione e inquinamento indoor: quali gli effetti sulla cute? <i>Stefano Francalanci e Alice Verdelli</i>	»	119
--	---	-----

Indice degli autori ed indice analitico del volume 65 (2011)	»	123
---	---	-----

Contents

Reviews

- The pathophysiology of itch today
Giuseppe De Panfilis, Fabio Zambito and Silvia Castagnetti » 77

Original articles

- IL-33 and IL-1F9 in allergic contact dermatitis. Background
*Martina Mattii, Anna Balato, Serena Lembo, Maria Schiattarella, Cataldo Patruno,
 Nicola Balato and Fabio Ayala* » 86

Case reports

- Allergic contact dermatitis from neoprene wetsuits
Stefania Zauli, Michela Ricci, Sara Minghetti, Lucia Mantovani and Monica Corazza ... » 92

- Occupational protein contact dermatitis in a baker
Paolo Romita, Giovanni Mistrello, Annarita Antelmi and Caterina Foti » 96

- Sodium metabisulfite and acute localized pustulosis: a case report
Leonardo Bianchi, Francesco Lanza, Diletta Neve and Paolo Lisi » 99

- Ecthyma gangrenosum-like eruption caused by *Morganella morganii*, a biotic environmental
 pollutant
Emilia Cerulli, Diletta Neve and Luca Stingeni » 102

Therapeutics

- Efficacy and safety of hyaluronic acid in dermocosmesis: the Viscoderm® case"
Gianfranco Tajana, Leonardo Bianchi, Vittoria Iorio and Paolo Lisi » 106

- Topical erythromycin in atopic dermatitis.
*Claudio Lembo, Cataldo Patruno, Chiara De Leonibus, Luigia Panariello,
 Serena Lembo and Fabio Ayala* » 113

Readers' forum

- Occupational dermatology*
 Materials for construction and indoor pollution: which are the effects on the skin?
Stefano Francalanci and Alice Verdelli » 119

- Author index and subjects index of volume 65 (2011)** » 123

Moderna fisiopatologia del prurito

Giuseppe De Panfilis, Fabio Zambito e Silvia Castagnetti

Riassunto. L'avanzamento, forse più importante, nelle conoscenze relative al prurito negli anni recenti riguarda la dimostrazione che tale sensazione viene sostanzialmente costruita, in seguito a stimoli che nascono nella cute ovvero no, a livelli centrali piuttosto che periferici: la corteccia "localizza" infatti il prurito in sede somato-sensoriale I, mentre il grattamento è localizzabile nella corteccia pre-motoria anteriore; dal cingolo anteriore, inoltre, fibre che raggiungono le aree prefrontale e rispettivamente orbito-frontale provocano le risposte "affettive" al prurito e al grattamento, che si traducono in sensazioni variabili dal piacere fino alla sofferenza. D'altra parte, è pur vero che la cute permane la sede classica e specifica per l'insorgenza degli stimoli pruritogeni. In tal senso, l'epidermide *in toto* può essere essa stessa ritenuta, in assenza dell'evidenza di recettori specifici per il prurito, un vasto unico "recettore", in grado di raccogliere i numerosi stimoli esterni e rispondere ad essi attraverso la liberazione di diversi mediatori. Questi ultimi sarebbero in grado di rappresentare, a loro volta, stimolo per recettori espressi sulla superficie delle terminazioni libere delle fibre nervose specifiche localizzate in sede epidermica e dermica; da tali recettori nervosi stimolati dipartirebbero impulsi in grado di provocare sia l'eccitazione delle fibre pruricentriche in senso direzionale centripeto, sia la sintesi e la liberazione di neuropeptidi in grado di stimolare, a loro volta, le vicine mastcellule. Queste ultime, le quali svolgono, a nostro parere, un prezioso ruolo di tipo "cassa di risonanza", reagirebbero a tale interessamento recettoriale liberando una serie di mediatori, il più noto dei quali è l'istamina, i quali si legherebbero a recettori specifici espressi dalle terminazioni nervose; ne deriverebbe dunque l'insorgenza di un circolo virtuoso, che può perpetuare l'infiammazione cutanea sulla base della preminente attivazione di cheratinociti, mastcellule e terminazioni nervose dermiche e epidermiche, con nascita periferica conseguente di stimoli pruritogeni. Il prurito può nascere, tuttavia, non soltanto dalla descritta attivazione dei pruricettori, ma anche dalla "sensibilizzazione" dei nocicettori periferici. Mentre, infatti, i mediatori periferici del dolore sono notoriamente in grado di attivare i neuroni capaci di trasferire gli stimoli algogeni, i medesimi e altri mediatori diverrebbero capaci, in condizioni di "sensibilizzazione" di tali neuroni nocicettivi, di provocare stimoli pruritogeni. Peraltro, a livello centrale la "sensibilizzazione" nervosa è in grado di evocare quadri di "iperemesi" e, più ancora, "allogenosi", che da un lato rendono più comprensibili i meccanismi patogenetici relativi a quadri clinici associati a prurito non altrimenti chiaribili, mentre riaprono, dall'altro lato, i discussi rapporti fisiopatologici tra prurito e dolore, dalla conoscenza dei quali sembrano poter derivare insperati suggerimenti terapeutici utilizzabili in condizioni pruriginose di trattamento tradizionalmente difficoltoso. D'altra parte, il prurito può venire inibito da una serie di meccanismi: i due più noti sono rappresentati dalla operatività dei cosiddetti cannabinoidi e, in maniera più delicata, dalla "iperattività" di una serie di mediatori, definiti vanilloidi, i quali, in condizioni "normali" di attività, stimolano invece processi pruritogeni, a partenza da recettori a tipo canale ionico, recentemente scoperti e correntemente molto studiati. In conclusione, a noi pare possibile che ogni malattia associata a prurito possenga un repertorio specifico di mediatori, recettori e vie neurobiologiche coinvolte: il riconoscimento di tali svariati repertori specifici potrà promuovere, auspicabilmente, il disegno di terapie mirate per ognuna di tali malattie associate a prurito.

Parole chiave: prurito, mediatori del prurito, neurobiologia, pruricettori, nocicettori, inibizione del prurito.

Summary. *The pathophysiology of itch today.* Samuel Hafenreffer, 350 years ago, named pruritus as a "harmful sensation triggering a scratch desire". Today such a definition is likely to be still useful, although a lot of studies have been performed, in the last decades, about this interesting topic. It is now clear, first of all, that itch is built, on the basis of stimuli coming from the skin or not, at a central level. In fact, pruriceptive afferent primary fibers coming from the skin are able to bind, in the posterior horn of medulla, secondary pruriceptive neurons which project to the thalamus, whereas from thalamus tertiary neurons project to cortex. Cortex localizes itch in the somato-sensorial I region, while the scratch centers are localized in pre-motory anterior cortex. From anterior cingulus, moreover, fibers projecting to pre-frontal area or to orbito-frontal area trigger effective responses to itch. On the other hand, skin is still the classic and specific area in which

itching stimuli can arise. Specifically, epidermis *in toto* can be regarded, in others' and our opinion, as a true large and unique "receptor", able to capture a lot of external stimuli through a variety of receptors, and consequently release a set of mediators. These mediators themselves can represent stimuli for receptors expressed on the surface of the free endings of nervous fibers localized within the epidermis and the dermis; from these stimulated nervous receptors stimuli can thus arise able to trigger both the excitation of pruriceptive fibers toward the central nervous system, and the synthesis and release of neuropeptides, which are able to stimulate mast cells. Indeed, we believe that mast cells mainly represent a sort of "resonance box", which amplifies the pruritogenic stimuli voyaging from the epidermis to the neurons. In fact, mast cell receptors favour, under the stimulation by mediators coming from both nerve endings and keratinocytes, the synthesis and the release of mast cell mediators which bind specific receptors expressed on the nerve endings themselves: a "virtue circle" thus arises among keratinocytes, nerve endings, and mast cells, favouring the cutaneous onset of pruritogenic stimuli. Another source of itch, apart from the above mentioned "activation of pruriceptors", can be the "sensitization of nociceptors". In fact, peripheral pain mediators become able, when nociceptive peripheral neurons are "sensitized", to trigger pruritogenic, other/rather than painful, stimuli. This is, e.g., the case of "sprouting" of peripheral nervous fibers, which favours their prolonged sensitization. Moreover, a "central", other than "peripheral", sensitization exists, which opens the scenarios named "hyperknesis" and even "alloknesis": such scenarios focus the relationships between pain and itch, with consequent therapeutic opportunities, hopefully valuable for the treatment of a number of itch conditions utilizing the same drugs able to treat pain conditions. On the other hand, itch can be inhibited by a series of mediators: the two main such mediators are cannabinoids, as well as hyperactive vanilloids. Vanilloids, in fact, in normal conditions stimulate, other than inhibit, a series of pruriceptive ionic-channel-receptors, generally shared by nervous endings, keratinocytes and leukocytes. In our opinion, every itch-associated disease can have a specific repertoire of mediators, receptors and neurobiological pathways: the recognition of these specific repertoires may hopefully favour the assessment of a series of consequent therapeutic repertoires, which could be specific for each itch-associated disease.

Key words: itch, itch mediators, neurobiology, pruriceptors, nociceptors, itch inhibition.

Un problema proposto 350 anni or sono, ma tuttora irrisolto

Nel 1660 il prurito veniva definito da Samuel Hafenreffer "sensazione spiacevole che provoca il desiderio del grattamento". Nonostante i numerosi studi dedicati alla conoscenza della fisiopatologia del prurito negli ultimi secoli e, in particolare, negli ultimi lustri, tale problema non può ritenersi ancora risolto, e per la medesima definizione di "prurito" può tuttora ritenersi accettabile quella proposta 350 anni or sono.

In realtà, una "nuova" definizione di prurito è stata proposta pochi anni or sono dal "International Forum for the Study of Itch", che interpreta il prurito cronico quale "prurito iniziato da oltre sei settimane, che provoca un notevole disturbo alla qualità della vita e al sonno notturno"¹. Il problema riguarda, inoltre, una grossa fetta di popolazione, se si considera una prevalenza media del 16,8%, con valori superiori al 20% in soggetti di età superiore ai 60 anni². D'altra parte, la quantità e la qualità dei lavori scientifici resi noti in letteratura negli ultimi anni hanno recentemente indotto Stephen I. Katz, indiscusso protagonista nel campo della ricerca dermatologica mondiale, a

inserire il prurito tra i sette argomenti clinico-scientifici che hanno conseguito negli anni più recenti i più importanti progressi nella biologia e nella clinica della cute³, con particolare riferimento alla caratterizzazione del "recettore per il peptide che libera gastrina" (GRPR), quale gene specifico per il prurito⁴.

Numerose rimangono, tuttavia, le argomentazioni controverse, di natura non soltanto biologica ma anche clinica, a incominciare, ad esempio, dalla medesima classificazione dei vari tipi di prurito, per la quale può forse ritenersi accettabile, almeno quale ipotesi di lavoro, quella proposta meno di un decennio fa⁵: pruricettivo (cutaneo), neuropatico (dovuto a lesioni delle vie nervose afferenti), neurogenico (dovuto a mediatori centrali) e psicogenico. Non meno importanti, infine, appaiono i problemi correlati alla terapia del prurito: pare opportuno, dunque, condividere l'opinione di Ralf Paus, uno dei più eminenti studiosi dell'argomento, che ammette, con un linguaggio la cui incisività rischierebbe di essere incrinata da qualsiasi tentativo di traduzione, che "despite approximately a century of pruritus research, there is no generally accepted therapy for the treatment of itch, and many mysteries, misconceptions and controversies still haunt this rather neglected, yet clinically

important and scientifically fascinating, niche of the life sciences"⁶.

Sulla base, dunque, dei numerosi e qualitativi progressi scientifici emersi modernamente dalla letteratura su questo argomento, ma anche della consapevolezza delle molte carenze conoscitive tuttora permanenti, la presente rassegna intende proporre un tentativo di sintesi relativa alla moderna fisiopatologia del prurito, con riferimento, innanzitutto, alle nuove e talora illuminanti conoscenze sulla neurobiologia del prurito, sulla attivazione dei pruricettori e sulla sensibilizzazione dei nocicettori, e con riguardo, infine, ai dati più recenti riguardanti la inibizione fisiologica ovvero farmacologica del prurito, nonché ai correlati riflessi terapeutici presenti e, auspicabilmente, futuri.

Moderna neurobiologia del prurito

Come è noto, la cute è innervata da una densa rete nervosa tridimensionale, costituita sia da fibre sensoriali afferenti, sia da fibre autonome efferenti. Le fibre sensoriali sono rappresentate da fibre A mielinizzate ovvero da fibre C non mielinizzate. Nel derma superficiale le fini fibre mielinizzate perdono la loro guaina e, analogamente alle fibre non mielinizzate, si diramano quali terminazioni nervose libere (ovvero quali recettori di tipo Meissner o Merkel). Per quanto riguarda la trasmissione degli stimoli pruritogeni, le fibre C polimodali non mielinizzate di origine cutanea arrivano al corno dorsale della sostanza grigia della corda spinale, qui si mettono in contatto sinaptico con altri neuroni, i quali si trasferiscono nell'area spinale controlaterale e di qua ascendono al cervello.

Questa visione "tradizionale" della "costruzione periferica" del prurito è stata, tuttavia, sostanzialmente rivista in seguito ai risultati conseguiti in studi degli ultimi anni. L'avanzamento forse più importante nelle conoscenze relative al prurito, infatti, riguarda la recente dimostrazione che tale sensazione viene sostanzialmente costruita, in seguito a stimoli che nascono nella cute ovvero no, a livelli centrali piuttosto che periferici: è stata, in tal modo, coniata un'espressione forse non elegante, ma notevolmente significativa, secondo la quale "è il cervello che prude, non la cute"⁶.

In effetti, le fibre afferenti pruricettive primarie di provenienza cutanea si connettono, nel corno midollare posteriore, con neuroni secondari che si "proiettano" al talamo, da dove "terzi" neuroni raggiungono in proiezione la corteccia⁶. Quest'ultima "localizza" il prurito in sede somato-sensoriale I, mentre i centri del grattamento sono localizzabili nella corteccia pre-motoria anteriore; dal cingolo anteriore, inoltre, fibre che raggiungono le aree prefrontale e rispettivamente orbitofrontale provocano le risposte "affettive" al prurito e al grattamento, che si traducono in sensazioni variabili dal piacere fino alla sofferenza^{6,7}. Appare chiaro, dunque, che tipi di prurito che fino a pochi anni fa non trovavano convincente collocazione patogenetica, quali quello "neurogenico" e in parte anche quello "neuropatico", riescono oggi facilmente a essere inquadrati quali sensazioni emergenti dall'interessamento dei centri nervosi superiori legati, per l'appunto, al prurito e al grattamento. A ben vedere, inoltre, persino il classico prurito "pruricettivo" cutaneo potrebbe rappresentare, alla luce di tali conoscenze, una proiezione alla periferia (cute) di sensazioni costruitesi centralmente (cervello)⁶.

D'altra parte, è pur vero che la cute può essere tuttora considerata la sede classica e specifica per l'insorgenza di stimoli pruritogeni. Questi ultimi infatti possono provocare, alla luce delle più recenti acquisizioni fisiopatologiche, attivazione dei pruricettori, ovvero sensibilizzazione dei nocicettori, come si esaminerà in dettaglio nei due prossimi paragrafi.

Attivazione dei pruricettori

Il più classico e noto esempio di prurito provocato in sede cutanea dalla "attivazione dei pruricettori" è quello scatenabile in risposta all'istamina. I nervi cutanei responsivi all'istamina si ritrovano tra le fibre C e, contrariamente alla maggioranza di tali fibre C (le quali rispondono, essendo polimodali, a stimoli meccanici e calorifici), non sono mecano-sensibili⁸. La via nervosa del prurito indotto da istamina è quella "tri-neuronale" alla quale si è accennato più sopra, la quale, partendo dai recettori per istamina indovati sulle terminazioni nervose cutanee, termina

in corrispondenza della corteccia somato-sensoriale primaria⁹. Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, all'istamina e ai suoi "vecchi" recettori si è aggiunta una notevole quantità di altri mediatori, recettori e agenti pruritogeni vari, che hanno arricchito il quadro relativo all'attivazione dei pruricettori cutanei, ma hanno spesso anche provocato notevole confusione interpretativa. Il numero di tali stimoli, mediatori e recettori ha raggiunto un'entità tale da giustificare, da parte della letteratura soprattutto anglosassone, la utilizzazione di termini quali "parecchi", "varietà", "moltitudine" e perfino "armata" (argomento rivisto nella rassegna di Buddenkotte *et al*¹⁰ sul prurito nelle malattie allergiche e atopiche).

A noi pare che debba essere eseguito uno sforzo non soltanto di sintesi, ma soprattutto di interpretazione teleologica dei meccanismi che portano a tale estesa rappresentanza e al suo significato funzionale. Ci pare possibile ritenere, forse attraverso una semplificazione eccessiva, che il prurito possa essere nato ancestralmente allo scopo di "rimuovere", attraverso il conseguente grattamento, eventuali entità patogene pervenute in corrispondenza della superficie cutanea e/o nel contesto dell'epidermide: occorre dunque un sistema di rilevazione del pericolo, nonché un meccanismo di trasmissione dello stimolo insorto nella cute al sistema nervoso centrale. In tal senso, l'epidermide *in toto* può essere essa stessa ritenuta, in assenza dell'evidenza di recettori cutanei specifici per il prurito, un vasto unico "recettore", in grado di raccogliere i numerosi stimoli esterni e rispondere ad essi attraverso la liberazione di diversi mediatori. Questi ultimi sarebbero in grado di rappresentare, a loro volta, stimolo per due tipi di recettori: gli uni sono espressi sulla superficie delle terminazioni libere delle fibre nervose specifiche localizzate in sede epidermica e dermica; gli altri sono indovati sulla superficie di cellule sensibili, prime tra tutte i medesimi cheratinociti e, soprattutto, le mastcellule. Queste ultime reagirebbero a tale interessamento recettoriale liberando una serie di mediatori, il più noto dei quali è l'istamina, i quali si legano a recettori specifici espressi dalle terminazioni nervose; da tali recettori nervosi stimolati dipartirebbero impulsi in grado di provocare sia l'eccitazione delle fibre pruricentriche in senso direzionale

centripeto, sia la sintesi e la liberazione di neuropeptidi in grado di stimolare, a loro volta, le vicine mastcellule. Ne deriverebbe dunque l'insorgenza di un circolo virtuoso, che può perpetuare l'infiammazione cutanea sulla base della preminente attivazione di cheratinociti, mastcellule e terminazioni nervose dermiche e epidermiche, con nascita periferica conseguente di stimoli pruritogeni.

A sostegno di tale ipotesi interpretativa, i vari stimoli/mediatori/recettori pruritogeni potrebbero essere così suddivisi: stimoli esterni eziologici (insulti meccanici, raggi ultravioletti, stimoli elettrici di basso grado, stimoli meccanici di basso grado, farmaci topici, allergeni, pollini, acari, Stafilococco aureo, miceti); recettori espressi dai cheratinociti allo scopo di raccogliere gli stimoli predetti (TLR, PAR2, recettori per istamina tipo 4, recettori per oppioidi, recettori per neuropeptidi, TRPV1, TRPV3, TRPV4, canali ionici, CB2); mediatori liberati dai cheratinociti in risposta all'impatto sui suddetti recettori da parte dei suddetti stimoli (NGF, NT-4, LTB4, TXA2, ET-1, eCB, β endorfine, ecc.); recettori espressi dalle mastcellule in grado di legare i mediatori suddetti di provenienza cheratinocitaria, nonché i mediatori liberati dalle terminazioni nervose (VPAC2, TRPV-1, PAR-2, TrkA, CADM-1, CRH, NK-1R, ecc.); mediatori liberati dalle mastcellule quali risposta al legame tra i suddetti recettori mastcellulari e i suddetti mediatori cheratinocitari/nervosi (tripsina, altre proteasi seriniche, istamina, NGF, NPFF, ecc.); recettori espressi dalle terminazioni nervose in grado di legare i mediatori suddetti di provenienza cheratinocitaria, nonché i mediatori suddetti liberati dalle mastcellule (H1R, TrkA, Mrg, CADM-1, PAR-2, TRPV-1, ecc.); l'interazione tra questi due ultimi recettori, infine, favorirebbe non soltanto la liberazione di neuropeptidi (soprattutto SP e VIP) capaci di stimolare a loro volta cheratinociti e mastcellule, ma anche la partenza in senso centripeto di stimoli pruritogeni verso il sistema nervoso centrale, attraverso la via tri-neuronale descritta più sopra¹⁰⁻¹⁴.

Sensibilizzazione dei nocicettori

Il prurito può nascere, tuttavia, non soltanto dalla descritta attivazione dei pruricettori, ma

anche dalla "sensibilizzazione" dei nocicettori periferici. Mentre, infatti, i mediatori periferici del dolore sono notoriamente in grado di attivare i neuroni capaci di trasferire gli stimoli algogeni, i medesimi e altri mediatori divengono capaci, in condizioni di "sensibilizzazione" di tali neuroni nocicettivi, di provocare stimoli pruritogeni^{11,15}. Il quadro della sensibilizzazione periferica dei nocicettori viene completato, infine, dalla possibilità fisiopatologica relativa alla "fioritura" dei nervi periferici, alla quale corrisponde un interessamento iperplastico e ipertrofico dei neuroni nonché una prolungata sensibilizzazione degli stessi, con conseguente sensazione di prurito¹⁵. Peraltro, a livello centrale la "sensibilizzazione" nervosa è in grado di evocare speciali quadri associati a prurito quali "iperemesi" e, più ancora, "alloemesi"¹⁵, che da un lato rendono più comprensibili i meccanismi patogenetici relativi a quadri clinici legati a prurito non altrimenti chiaribili, mentre riaprono, dall'altro lato, i discussi rapporti fisiopatologici tra prurito e dolore, dai quali sembrano derivare, tra l'altro, insperati suggerimenti terapeutici riguardanti condizioni pruriginose di trattamento tradizionalmente difficoltoso^{11,15}.

A sostegno di tale moderna teoria relativa alla sensibilizzazione dei nocicettori quale causa indiretta di evocazione pruritogena, può essere rinvenuta una serie di osservazioni sperimentali e cliniche. In pazienti con dermatite atopica il prurito può essere evocato, infatti, da stimoli meccanici, elettrici e/o termici, i quali normalmente evocano, al contrario, dolore^{16,17}. Sia bradichinina sia acetilcolina inducono prurito nella cute dei pazienti con dermatite atopica, mentre inducono dolore nella cute normale, e tale differenza è dovuta alla sensibilizzazione neuronale rilevabile nella dermatite atopica¹⁸. I neuropeptidi SP e CGRP non sono in grado di provocare direttamente prurito, ma SP può contribuire a provocare prurito attraverso sensibilizzazione neuronale¹⁹, mentre un effetto sensibilizzante sui nocicettori è stato dimostrato anche da parte di CGRP nell'animale da esperimento^{20,21}. NGF, classico mediatore capace di provocare la "fioritura" dei nervi periferici, è sovraespresso nella prurigo nodulare, caratterizzata da alterazioni iperplastiche delle terminazioni nervose cutanee, nonché dalla presenza di forte prurito, probabilmente sulla base di una

sensibilizzazione dei nocicettori^{22,23}. Infine la fibromialgia, condizione caratterizzata da presenza di alterazioni e malfunzionamento delle fibre nervose cutanee, è spesso associata a infiammazione cutanea neurogenica²⁴, prurito e orticaria cronica²⁵.

Inibizione del prurito: moderna fisiopatologia

In condizioni fisiologiche e fisiopatologiche il prurito può essere inibito, alla luce di acquisizioni recenti, attraverso numerosi meccanismi. Questi ultimi possono essere, a nostro parere, raccolti in quattro gruppi sintetici: a) inibizione del prurito da parte del dolore; b) liberazione eccessiva di endovanilloidi; c) cannabinoidi; d) blocco delle mastcellule da parte dei linfociti T regolatori.

a) Senza voler ripercorrere la copiosa e talora perfino affascinante letteratura riguardante i complessi rapporti tra dolore e prurito, ai quali si è peraltro già accennato in precedenza, basterà ricordare come il prurito può essere inibito, già a livello del midollo spinale ma soprattutto in corrispondenza della sostanza gelatinosa, da brevi neuroni che, partendo a livello sinaptico dalle fibre nocicettive che trasportano stimoli dolorosi, arrivano alle vicine (e parallele) fibre pruricettive che trasportano stimoli pruritogeni, inibendole, vale a dire chiudendo un ideale "cancello" che, quando aperto (come fisiologicamente di norma), consente il flusso degli stimoli pruritogeni medesimi^{26,27}. Se, come in varie condizioni algogene fisiopatologiche, le fibre nocicettive risultassero particolarmente "attivate", il "cancello" verrebbe dunque chiuso e il prurito conseguentemente inibito; se, al contrario, come in diverse condizioni patologiche, le fibre nocicettive risultassero "sensibilizzate" (vedi più sopra), il "cancello" risulterebbe più aperto e il prurito tenderebbe ad aumentare²⁷⁻²⁹.

b) Cheratinociti, terminazioni nervose e vari leucociti esprimono diversi sottotipi della superfamiglia di "canali ionici a potenziale recettoriale transitorio" (TRP), attivati in condizioni normali da temperatura, cambio di pH e alcune tossine³⁰. In particolare, la superfamiglia TRP è composta da sette famiglie, la più interessante delle quali è quella dei "vanilloi-

di" (TRPV), la quale può essere attivata da una serie di "sensori di pericolo" (quali ambiente acido, diversi tipi di temperature, alterazioni osmotiche, alcuni lipidi, prostaglandine, endocannabinoidi), con conseguente possibilità di scatenamento di prurito e dolore a livello cutaneo³¹. Anche alcuni mediatori "classici" del prurito, quali eicosanoidi, istamina, bradichinina, ATP e diverse neurotrofine, sono in grado fisiologicamente di attivare TRPV1, e vengono dunque definiti "endovanilloidi"³²⁻³⁴. Tale attivazione di TRPV1, che in un primo momento è in grado di eccitare le terminazioni afferenti sensoriali³⁵, in un secondo tempo, al contrario, può desensibilizzarle, se eccessiva: vengono poste, in tal modo, le basi per una potenziale applicazione terapeutica di tale effetto funzionale¹⁹, come si vedrà nel prossimo paragrafo.

c) La recente scoperta dei cannabinoidi endogeni (quali AEA, 2-AG, OEA, PEA, NADA e altri) e dei loro recettori (CB1R, CB2R, lo stesso TRPV1 e altri) ha consentito di studiare gli effetti di tali sostanze fisiologiche, analoghe ai più noti cannabinoidi esogeni, non soltanto sul dolore ma anche sul prurito. In maniera interessante, l'attivazione di CB2R è risultata in grado di bloccare diverse risposte immunitarie³⁶. È ancora più interessante rilevare che i cannabinoidi esercitano anche una attività anti-prurito^{37,38}, probabilmente attraverso l'inibizione della degradazione di AEA e l'attivazione di CB1R³⁹.

d) È stato recentemente dimostrato che l'interazione tra linfociti T regolatori (che esprimono OX40) e mastcellule (che esprimono OX40L) induce un accumulo di cAMP nella mastcellula, il quale inibisce l'afflusso di Ca²⁺ e blocca la degranolazione istaminica *in vitro* e la risposta immediata allergica *in vivo*⁴⁰: tale inibizione pare avere carattere di specificità, in quanto la secrezione citochinica da parte delle mastcellule non viene inibita, nelle medesime condizioni⁴⁰. Il ruolo eventuale ricoperto dai linfociti T regolatori nell'inibizione selettiva del prurito, tuttavia, non è noto a tutt'oggi.

Inibizione del prurito: riflessi in terapia

Un'esauriente trattazione sulla terapia del prurito trascende gli scopi di questa rassegna:

per una comprensione completa del problema rimandiamo volentieri a recenti, brillanti lavori su questa interessante materia^{10,41,42}. Ci si limiterà dunque, in questa sede, a cercare di individuare i moderni trattamenti del prurito caratterizzati da meccanismi di azione riconducibili a quanto riportato nei precedenti paragrafi, quali 1) moderna neurobiologia del prurito, 2) attivazione dei pruricettori, 3) sensibilizzazione dei nocicettori, 4) inibizione fisiopatologica del prurito.

1) È noto che gli antidepressivi sono da lungo tempo utilizzati nel trattamento del prurito; il relativo meccanismo d'azione, tuttavia, non è, a tutt'oggi, completamente chiarito. I moderni studi relativi alla neurobiologia centrale del prurito, comunque, sembrano in grado di far luce sul problema, in quanto taluni antidepressivi sono risultati in grado di svolgere una azione sottoregolatrice sulla funzionalità delle vie di trasmissione nervosa centrale correlate al prurito⁴³. È facile prevedere, inoltre, che futuri agenti terapeutici rivolti a bloccare il recettore GRPR potranno riscuotere successo nel trattamento del prurito: come si è anticipato più sopra, infatti, tale recettore⁴⁴, coinvolto in maniera determinante nella trasmissione di stimoli pruritogeni in una sottopopolazione di fibre nervose prurito-specifiche⁴⁵, risulta essere, per l'appunto, specifico per il prurito⁴.

2) Come riportato più sopra, la attivazione periferica dei pruricettori si realizza attraverso la liberazione di numerosi mediatori e il coinvolgimento di numerosi recettori. Tra questi, le proteasi seriniche e il loro recettore PAR2 sarebbero ottimi bersagli per un trattamento topico anti-prurito⁴². Dal canto suo, anche IL-31, riscontrata in grado di provocare forte prurito nel topo⁴⁶ e nell'uomo⁴⁷, può rappresentare un importante bersaglio nella futura terapia contro il prurito: in effetti, anticorpi anti-IL-31 si sono mostrati in grado di ridurre notevolmente il prurito in un modello animale⁴⁸.

3) Nel contesto dei complessi e talora contraddittori rapporti tra prurito e dolore, gli studi relativi agli oppioidi hanno assunto particolare rilevanza negli ultimi anni. In particolare, sulla base della dimostrazione che il prurito indotto dagli oppioidi è riferibile all'attivazione dei recettori per i μ -oppioidi, diversi antagonisti di tali recettori sono stati e sono utilizzati nel trattamento del prurito⁴⁹⁻⁵¹.

Sulla base, d'altra parte, dell'acquisizione che il prurito può essere soppresso dall'attivazione dei recettori per κ -oppioidi, i κ -agonisti si sono rivelati una buona arma nel trattamento del prurito⁵²; lo stimolo esercitato dalla terapia PUVA nei confronti del sistema κ -oppioide, ad esempio, pare responsabile del miglioramento del prurito riscontrabile in questi pazienti⁵³.

Per quanto attiene ai moderni tentativi terapeutici correlati al delicato meccanismo relativo alla sensibilizzazione dei nocicettori, le modalità di sensibilizzazione centrale riscontrate identiche nel dolore e nel prurito hanno promosso l'utilizzazione, per la terapia del prurito, dei medesimi farmaci utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico, quali i neurolettici/anticonvulsivanti⁵⁴. Tali farmaci, quali gabapentina e pregabalina, sono in grado, infatti, di inibire le subunità $\alpha 2\delta$ dei canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti^{55,56}; essi sono in grado, inoltre, di diminuire la sensazione di prurito correlata al danno e alla "fioritura" delle fibre nervose, in tal modo risultando prezioso mezzo terapeutico nel trattamento di numerose malattie cutanee associate a prurito^{25,57}.

4) Le sostanze esogene più ovviamente indicate per provocare un'inibizione terapeutica del prurito sono individuabili in composti molto simili alle medesime sostanze endogene in grado di provocare inibizione "fisiopatologica" del prurito, di cui si è parlato più sopra. A questo riguardo, le sostanze più interessanti sono rappresentate dai vanilloidi ad alta concentrazione e, rispettivamente, dai cannabinoidi, come sinteticamente riportato qui di seguito.

La capsaicina ad alta concentrazione (8%) è stata già utilizzata nel trattamento del dolore neuropatico periferico⁵⁸: non solo il dolore, ma anche il prurito grave può essere trattato in tal guisa⁵⁹. La somministrazione di vanilloidi esogeni ad alta concentrazione, infatti, provoca, in corrispondenza delle terminazioni delle fibre C, una deplezione di neuropeptidi, primi tra tutti la sostanza P, con conseguente interruzione del circolo virtuoso pruritogeno intercorrente tra terminazioni neuronali sensoriali da un lato e mastcellule dall'altro^{5,19,60}: in tal modo il prurito indotto da istamina viene inibito terapeuticamente⁶¹.

L'utilizzazione di cannabinoidi è indicata nel trattamento del prurito in quanto essi agi-

scono sui recettori CB-specifici ovvero direttamente sul recettore TRPV1: in tal modo, agonisti del recettore CB1R per cannabinoidi sono stati in grado di sopprimere il prurito indotto sperimentalmente da istamina³⁸. Analogamente, una crema contenente PEA fu in grado di ridurre la sintomatologia, anche soggettiva, della dermatite atopica⁶²; in maniera simile, una crema contenente AEA e PEA fu capace di eliminare completamente il prurito⁶³.

Con meccanismo che noi riteniamo analogo a quello dei cannabinoidi, mediatori completamente diversi, quali taluni prostanoidei, risultano svolgere il ruolo di agonisti del recettore CB1R, e dunque sarebbero, analogamente ai cannabinoidi, in grado di inibire il prurito attraverso questo meccanismo. In effetti, la prostaglandina D2 è stata capace di inibire il prurito in modelli sperimentali di topo^{64,65}, e analogamente ha operato il prostanoido TSO22⁶⁶.

Conclusioni

La moderna fisiopatologia del prurito è basata sul coinvolgimento di numerosi recettori e mediatori, nonché di quattro vie neurobiologiche patogenetiche: una via centrale aspecifica basata su diverse modalità di attivazione centrale dei centri nervosi specifici; una via neuronale specifica basata sull'attivazione periferica di pruricettori; una via neuronale aspecifica basata sulla sensibilizzazione periferica di nocicettori; una via centrale aspecifica basata sulla sensibilizzazione centrale (ipercnesi, allocnesi). A noi pare verosimile che i numerosi quadri clinici variamente associati a prurito siano tra loro distinguibili, da un punto di vista fisiopatologico, proprio in quanto possono essere dotati, ciascuno, di un diverso repertorio di mediatori e recettori periferici, nonché di un diverso coinvolgimento delle vie neuronali e dei centri nervosi centrali.

Tale punto di vista potrebbe avere riflessi terapeutici razionali nella terapia del prurito del prossimo futuro. È ormai noto, infatti, che un singolo farmaco/trattamento che combatta universalmente il prurito non può essere individuato¹⁰, e che, d'altra parte, pur essendo attualmente la terapia del prurito problematica, i recenti progressi raggiunti nel campo della

patogenesi e della fisiopatologia hanno già consentito l'identificazione di nuovi bersagli utilizzabili per la futura terapia del prurito⁴²; è stata infine auspicata una possibilità di terapia combinata fra agenti anti-infiammatori attivi in periferia e farmaci che contrastino la sensazione di prurito cronico "centrale"³⁰. A noi pare che una combinazione terapeutica contro il prurito potrà essere studiata singolarmente per ogni malattia associata a prurito, una volta che per ognuna di tali malattie sarà chiarito il quadro fisiopatologico/patogenetico che la contraddistingue. Infatti, a tutt'oggi non sono sufficientemente chiare le modalità attraverso le quali mediatori, recettori e vie neurobiologiche siano implicati nella patogenesi delle diverse condizioni cliniche che si associano a prurito: il chiarimento del coinvolgimento di specifici mediatori, recettori e vie neurobiologiche in ognuna di queste malattie potrà auspicabilmente determinare una moderna, specifica e "fisiopatologica" terapia del prurito in tali diverse condizioni cliniche.

Ringraziamenti: gli Autori ringraziano le Dott.sse Francesca Aimi, Chiara Cortelazzi e Beatrice De Felici, specializzande presso la Scuola di specializzazione in Dermatologia e Venereologia dell'Università di Parma, per la cortese collaborazione, e la Sig.ra Rosy Gandolfi per la preziosa assistenza e la gentile disponibilità.

Bibliografia

- Ständer A, Weissshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291.
- Ständer A, Schäfer I, Phan NQ, et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology* 2010; 221: 229.
- Katz SI. The current status of investigative dermatology II. *Exp Dermatol* 2010; 19: 857.
- Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; 448: 700.
- Twycross R, Greaves MV, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7.
- Paus R, Schmelz M, Bíró T, et al. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 2006; 116: 1174.
- Carlsson CP, Wallengren J. Therapeutic and experimental therapeutic studies on acupuncture and itch: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1013.
- Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003.
- Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina 1 neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001; 4: 72.
- Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65: 805.
- Ikoma A. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic dermatitis. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 265.
- Harvima IT, Nilsson G, Naukkarinen A. Role of mast cells and sensory nerves in skin inflammation. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145: 195.
- Metz M, Ständer S. Chronic pruritus-pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1249.
- Metz M, Grundmann S, Ständer S. Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol* 2011; 22: 121.
- Schmelz M. Itch and pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 171.
- Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, et al. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology* 2004; 62: 212.
- Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, et al. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 2006; 126: 16.
- Vogelsang M, Heyer G, Hornstein OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and non atopic subjects. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 434.
- Yosipovitch G, Greave MV, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003; 361: 690.
- Sun RQ, Tu YJ, Lawand NB, et al. Calcitonin gene related peptide receptor activation produces PKA- and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization. *J Neurophysiol* 2004; 92: 2859.
- Mogil JS, Miermeister F, Seifert F, et al. Variable sensitivity to noxious heat is mediated by differential expression of the CGRP gene. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2005; 102: 12938.
- Johansson O, Liang Y, Emtestam L. Increased nerve growth factor- and tyrosine kinase A-like immunoreactivities in prurigo nodularis skin: an exploration of the cause of neurohyperplasia. *Arch Dermatol Res* 2002; 293: 614.
- Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, et al. Neurophysiology of pruritus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1463.
- Kim SH. Skin biopsy findings: implications for the pathophysiology of fibromyalgia. *Med Hypotheses* 2007; 69: 141.
- Torresani C, Bellafore S, De Panfilis G. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 389.
- Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, et al. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 2003; 105: 339.
- Greaves MW. Pruritus. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al (eds). *Rook's textbook of dermatology* (8th ed). Oxford: Wiley-Blackwell, 2010; 21.1.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971.
- Nilsson HJ, Levinsson A, Schouenborg J. Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch. *Pain* 1997; 71: 49.
- Steinhoff M, Bíró T. A TRP to pruritus research: role of TRPV3 in inflammation and itch. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 531.
- Nilius B, Owsianik G, Voets T, et al. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 165.
- Di Marzo V, Blumberg PM, Szallasi A. Endovanilloid signaling in pain. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 372.
- Shin J, Cho H, Hwang SW, et al. Bradykinin-12-lipoxygenase-VR1 signalling pathway for inflammatory hyper-

- ralgesia. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2002; 99: 10150.
34. Mohapatra DP, Nau C. Desensitization of capsaicin-activated currents in the vanilloid receptor TRPV1 is decreased by the cyclic AMP-dependent protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2003; 278: 50080.
 35. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Ann Rev Neurosci* 2001; 24: 487.
 36. Berdyshev EV, Schmid PC, Dong Z, et al. Stress-induced generation of N-acyl ethanolamines in mouse epidermal JB6 P+ cells. *Biochem J* 2000; 346: 369.
 37. Scarampella F, Abramo F, Noli C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Dermatol* 2001; 12: 29.
 38. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, et al. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52: 238.
 39. Schlosburg JE, Boger DL, Cravatt BF, et al. Endocannabinoid modulation of scratching response in an acute allergic model: a new prospective neural therapeutic target of pruritus. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 314.
 40. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity* 2008; 29: 771.
 41. Cassano N, Tessari G, Vena GA, et al. Chronic pruritus in the absence of specific skin disease. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 399.
 42. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1673.
 43. Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA, et al. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1105.
 44. Liu Q, Tang X, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell* 2009; 139: 1353.
 45. Nakano T, Andoh T, Lee JB, et al. Different dorsal horn neurons responding to histamine and allergic itch stimuli. *Neuroreport* 2008; 19: 723.
 46. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411.
 47. Billsborough J, Leung DY, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 418.
 48. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2009; 18: 35.
 49. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, et al. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 979.
 50. Mettang M, Weisshaar E. Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett* 2010; 15: 1.
 51. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, et al. Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 680.
 52. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. Effect of a novel kappa receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1251.
 53. Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 119: 176.
 54. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, et al. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Hepatology* 2006; 44: 1317.
 55. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004; 10: 685.
 56. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin-calcium channel alpha2-delta [cavalpha2-delta] ligands. *Pain* 2009; 142: 13.
 57. Yesudian PD, Wilson NJ. Efficacy of gabapentin in the management of pruritus of unknown origin. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1507.
 58. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 702.
 59. Papoiu AD, Yosipovitch G. Topical capsaicin: the fire of a "hot" medicine is reignited. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1359.
 60. Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; 11: 12.
 61. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, et al. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 306.
 62. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HV, et al. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (AT-OPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 73.
 63. Szepietowski JC, Reich A, Szepietowski T. Emollients with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: discussion of the therapeutic options. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 277.
 64. Arai I, Takano N, Hashimoto Y, et al. Prostanoid DP1 receptor agonist inhibits the pruritic activity in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 229.
 65. Sugimoto M, Arai I, Futaki N, et al. Putative mechanism of the itch-scratch circle: repeated scratching decreases the cutaneous level of prostaglandin D2, a mediator that inhibits itching. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76: 93.
 66. Arai I, Takaoka A, Hashimoto Y, et al. Effects of TS-022, a newly developed prostanoid DP1 receptor agonist, on experimental pruritus, cutaneous barrier disruptions and atopic dermatitis in mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 556: 207.

Interleuchine 33 e 1F9 nella patogenesi della dermatite allergica da contatto

Martina Mattii, Anna Balato, Serena Lembo, Maria Schiattarella, Cataldo Patruno, Nicola Balato e Fabio Ayala

Riassunto. L'interleuchina (IL)-33 e l'IL-1F9 sono membri della famiglia dell'IL-1, coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria innata ed adattativa. Al fine di valutare il ruolo di queste due interleuchine nella patogenesi della dermatite allergica da contatto, sono stati analizzati i loro livelli di espressione genica su cute di pazienti positivi al patch test tramite quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). Parallelamente è stata effettuata la "ex vivo skin organ culture" sia su biopsie non lesionali di pazienti positivi ai patch test che su cute sana di controllo. I nostri dati mostrano che IL-1F9 ed IL-33 risultano espresse nella cute dei pazienti allergici, mostrando un notevole incremento dei livelli di mRNA in seguito all'esposizione all'aptene. Tali incrementi sono stati osservati anche nel modello *ex vivo*, che si è dimostrato un approccio efficace per lo studio di questa patologia

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, interleuchine, IL-33, IL-1F9, "ex vivo skin organ culture".

Summary. IL-33 and IL-1F9 in allergic contact dermatitis. *Background:* Allergic contact dermatitis (ACD) is a delayed type IV or cell-mediated hypersensitivity resulting from cutaneous contact with a specific allergen. Erythema, edema, and vesiculation represent the classical clinical manifestations. Several pro-inflammatory cytokines are involved in the immunopathogenesis of ACD, but little is known about the role of interleukin (IL)-1 family. These evolutionarily ancient cytokines act on innate immune cells to influence their survival and function. In addition, they act directly on lymphocytes to reinforce adaptive immune responses. The IL-1 family members are among the most potent molecules of the innate immune system. One group consists of IL-1F1 and IL-1F2 as pro-inflammatory mediators and their antagonist IL-1F3. A second functional group is formed by IL-1F6, IL-1F8 and IL-1F9 as pro-inflammatory mediators and their corresponding antagonist IL-1F5. IL-33 is the most recently identified IL-1 family member and is detected in the nucleus of epithelial cells of tissues in contact with the environment. Because of its distribution at "border" tissues, IL-33 has been supposed to function as "alarmin" which, similarly to IL-1 α , may alert the immune system after cell and tissue damage. It may primarily act through a T helper (Th) 2 pathway but can, under certain conditions, promote Th1-type responses. IL-1F9, a pro-inflammatory member of IL-1 family, is mostly expressed in keratinocytes after stimulation with Th1 cytokines. The presence of IL-1F9 in epithelial barriers suggests that this novel interleukin fulfills similar roles as their known family members (IL-1 α and IL-1 β), promoting response to injury or infection. *Objective:* To assess the role of IL-33 and IL-1F9 in ACD and to evaluate the "ex vivo skin organ culture" as a system to investigate the regulatory mechanism involved in this disease. *Materials and methods:* IL-33 and IL-1F9 mRNA were quantified in lesional and non lesional skin of 12 ACD patients and in matched healthy donors through quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). 3 mm punch biopsies from non lesional skin of 4 ACD patients and from healthy controls, who had undergone plastic surgery, were cultured and stimulated by application of the positive allergen onto the epidermis for 72 hrs. IL-33 and IL-1F9 expression levels were detected through qRT-PCR. *Results:* Our results show that IL-33 and IL-1F9 are similarly expressed in allergic skin when compared with non lesional skin, and their expression is even higher when compared with healthy controls. Moreover, these two interleukins are augmented in "ex vivo skin organ culture" of non lesional skin after the exposure to the allergen, while no increase was detected in normal skin, when treated with different allergens. *Conclusions:* IL-33 and IL-1F9 are involved in the immunopathogenesis of ACD. Allergic patients have basal higher expression of IL-33 and IL-1F9, which is increased after hapten re-exposure. Skin organ culture confirmed these results, representing a robust platform on which the immune aspects of ACD can be investigated.

Key words: allergic contact dermatitis, interleukins, IL-33, IL-1F9, "ex vivo skin organ culture".

Introduzione

La dermatite allergica da contatto (DAC) è una patologia infiammatoria della cute, caratterizzata da una reazione d'ipersensibilità cellulomediata verso antigeni esogeni. L'allergene (aptene di basso peso molecolare, <10000 Da) interagisce con le cellule presentanti l'antigene, tramite il complesso maggiore di istocompatibilità e successivamente viene trasportato ai linfonodi dove linfociti T naive vanno incontro ad attivazione ed espansione clonale¹. Questi ultimi, insieme ai cheratinociti, in un successivo contatto con l'allergene, rilasciano numerose citochine pro-infiammatorie determinando il danno cutaneo².

Lo studio dei meccanismi molecolari alla base della patogenesi della DAC è di particolare importanza nella modulazione della risposta infiammatoria cutanea. A tal proposito, la famiglia dell'interleuchina (IL)-1, un gruppo di citochine costituito da 11 membri coinvolti nella regolazione della risposta immune innata ed adattativa, riveste un ruolo di centrale importanza. IL-1 α (Interleukin-1 family member 1 o IL-1F1) e IL-1 β (IL-1F2) sono i primi membri della famiglia dell'IL-1 ad essere stati identificati; vari tipi di cellule del sistema immune tra cui macrofagi, monociti e cellule dendritiche, ma anche fibroblasti e cheratinociti, producono la forma biologicamente attiva di queste due IL. Esse, attraverso il legame al recettore IL-1 receptor type I (IL-1R1), svolgono un ruolo fondamentale nei processi infiammatori cutanei e non³.

Numerosi lavori dimostrano che l'espressione genica di IL-1 α e IL-1 β è incrementata nella cute sensibilizzata: in particolare, i cheratinociti lesionali rappresentano la principale fonte di IL-1 α , mentre IL-1 β è prodotta soprattutto dalle cellule di Langerhans (CL); inoltre è stato osservato che l'inibizione di IL-1 α e IL-1 β altera la maturazione delle CL, mostrando che queste IL svolgono un ruolo cruciale nei processi di sensibilizzazione allergica da contatto⁴.

Il terzo membro della famiglia di IL-1 è IL-1F3, un antagonista del recettore IL-1R1. In particolare è stato dimostrato che, in modelli murini, la somministrazione intradermica di IL-1F3 inibisce la maturazione delle CL promossa da IL-1 α ed IL-1 β , esercitando quindi un ruolo anti-infiammatorio⁴. IL-18 (IL-1F4),

un importante regolatore dell'immunità innata ed acquisita, rappresenta il quarto membro della famiglia di IL-1. Similmente a IL-1 β , IL-18 richiede l'attività catalitica della caspasi-1 per la sintesi ed il rilascio della forma matura³. Recenti studi hanno mostrato che, al pari di IL-1 α e IL-1 β , anche IL-18 gioca un ruolo fondamentale nell'induzione dell'ipersensibilità da contatto. Tale IL, infatti, è sopraregolata sia a livello trascrizionale che proteico nelle CL attivate durante la fase d'induzione delle dermatiti da contatto⁵.

Negli ultimi dieci anni, sette nuovi membri della famiglia di IL-1 sono stati identificati (da IL-1F5 a IL-1F11). Recenti lavori hanno evidenziato che IL-1F5, IL-1F7 e IL-1F10 svolgono un ruolo anti-infiammatorio; in particolare, IL-1F7 e IL-1F10 antagonizzano IL-18, mentre IL-1F5, legando il recettore IL-1RL2, inibisce l'attività pro-infiammatoria di IL-1F6, IL-1F8 e IL-1F9.

Queste ultime tre IL attivano vie pro-infiammatorie principalmente regolate dal fattore di trascrizione nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF κ B), sono espresse soprattutto nella cute e in altri tessuti epiteliali⁶. In cheratinociti basali di modelli murini, la sopraespressione transgenica di IL-1F6 comporta alterazioni cutanee di epidermide e derma, indipendenti dal coinvolgimento di cellule T. Inoltre, elevati livelli di IL-1F6 sono stati osservati in biopsie cutanee di psoriasi, indicando un'attività pro-infiammatoria di questa IL in tale patologia⁷.

IL-1F8 è espressa da monociti e cellule B, ma anche da fibroblasti, condrociti e cheratinociti. Insieme a IL-1F5, IL-1F6 e IL-1F9, è incrementata nelle lesioni psoriasiche ed in modelli *in vitro* di epidermide ricostruita. In particolare, IL-1F8 è capace di indurre i cheratinociti ad esprimere peptidi antimicrobici⁸.

IL-1F9 è una citochina pro-infiammatoria secreta dalle cellule epiteliali. I cheratinociti rappresentano la principale fonte di questa IL in seguito a stimolazione con citochine T helper (Th-1). Elevati livelli di IL-1F9 sono stati osservati in biopsie lesionali di cute psoriasica; tali incrementi correlano positivamente con le citochine IL-22, IL-17 e tumor necrosis factor- α (TNF- α), prodotte da cellule Th-17⁹.

IL-33 (IL-1F11) è l'ultimo membro della famiglia dell'IL-1 ad essere stato identificato. Tale IL, che è una proteina nucleare presente

in diversi tipi di tessuti, lega il recettore ST2, espresso principalmente su cellule Th2¹⁰, inducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie. Similmente a IL-18, anche IL-33 è in grado di indurre la produzione di interferon- γ (IFN- γ) da parte di cellule Th2¹¹. Di conseguenza, sia IL-18 che IL-33 agiscono in generale come attivatori di cellule Th. Recenti lavori hanno evidenziato che IL-33 è prodotta localmente nelle articolazioni sinoviali; la neutralizzazione di questa IL ha un effetto terapeutico in modelli sperimentali di artrite, suggerendo che produzione locale di IL-33 può contribuire alla patogenesi dell'infiammazione articolare¹². IL-33, inoltre, è stata identificata come un fattore coinvolto anche nella patogenesi dell'asma, inducendo risposte infiammatorie di tipo allergico (IgE-dipendenti) e non, attraverso la sua azione su mastociti, basofili, eosinofili e cellule Th2¹³.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare il ruolo di due membri della famiglia di IL-1, IL-1F9 e IL-33, nella patogenesi della DAC.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso l'ambulatorio di Dermatologia allergologica, professionale ed ambientale ed il laboratorio di Fisiopatologia cutanea della Clinica dermatologica dell'Università di Napoli Federico II, previa autorizzazione del Comitato etico. Sono stati reclutati 12 pazienti affetti da DAC (tabella 1) ai quali, dopo consenso informato, è stata effettuata una biopsia cutanea su reazione positiva al patch test e su cute non affetta. Da tali campioni è stato estratto RNA totale (RNeasy Mini Protocol Qiagen, Valencia, CA,

USA), convertito in cDNA (Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis, Roche, Indianapolis, IN, USA) secondo i protocolli forniti dalle aziende. L'analisi dei livelli di espressione genica di IL-1F9 ed IL-33 è stata effettuata mediante PCR quantitativa in tempo reale (qRT-PCR) (LightCycler, Roche, Indianapolis, IN, USA). I primers sono stati disegnati sulla base delle sequenze geniche disponibili (IL-33: NM_033439.3, IL-1F9: NM_019618) e la loro specificità è stata verificata sia sul sito *Primer blast* che attraverso analisi della curva di melting.

Parallelamente, è stata effettuata la "ex vivo skin organ culture" su 4 biopsie non lesionali di pazienti positivi ai patch test e sono state poste in coltura come descritto precedentemente¹⁴. A tale scopo, le biopsie non lesionali sono state messe in coltura tramite supporti Transwell (Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). Il derma è stato posto in contatto con il mezzo di coltura Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, GIBCO, Grand Island, NY, USA), addizionato con 10% di siero fetale bovino (FBS, GIBCO, Grand Island, NY, USA), 2 mM, L-glutamina (GIBCO, Grand Island, NY, USA) ed antibiotici (100 IU/ml di penicillina G, 100 μ g/ml di streptomina, GIBCO, Grand Island, NY, USA); l'epidermide è stata trattata con gli stessi apteni ai quali erano risultati allergici i pazienti; cute sana di soggetti non affetti da DAC, ricavata da interventi di chirurgia plastica, veniva posta in coltura come descritto precedentemente ed utilizzata come controllo. Dopo 72 h è stata valutata l'espressione genica di IL-33 ed IL-1F9 mediante qRT-PCR. I valori ottenuti sono stati normalizzati rispetto al gene *housekeeping* 18S ed i dati sono stati analizzati statisticamente attraverso *Unpaired student's t-test*.

Tabella I - Dati demografici e clinici dei pazienti.

Età (anni) / sesso	Allergene	Score / Tempo di lettura
69/M	Potassio bicromato	2+/96 h
49/F	Nichel solfato	2+/96 h
56/F	Parafenilendiamina	2+/72 h
41/M	Potassio bicromato	2+/72 h
51/F	Parafenilendiamina	2+/72 h
51/F	Nichel solfato	1+/72 h
26/F	Nichel solfato	2+/72 h
60/F	Profumi mix	2+/72 h
43/M	Profumi mix	2+/72 h
48/F	Nichel solfato	2+/72 h
41/F	Parafenilendiamina	2+/72 h
39/F	Nichel solfato	3+/72 h

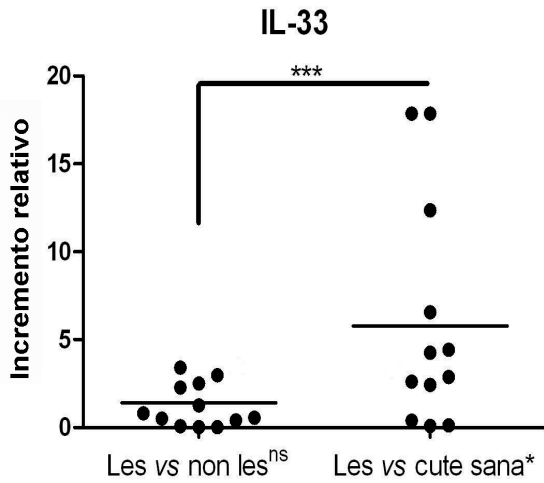


Figura 1 - I valori di IL-33 sono stati normalizzati rispetto al gene housekeeping 18S. I dati mostrati rappresentano l'espressione relativa di IL-33 in cute lesionale (les) rispetto alla non lesionale (non les) e alla cute sana. I dati sono stati analizzati attraverso Unpaired Student's t-test: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; ns: non statisticamente significativo.

Risultati e discussione

Al fine di valutare la presenza di IL-33 ed IL-1F9 in cute di pazienti affetti da DAC, abbiamo analizzato i livelli di espressione genica di queste due IL tramite qRT-PCR. I risultati mostrano che i livelli di espressione genica di IL-33 sono lievemente elevati nella cute lesionale rispetto a quella non lesionale degli stessi pazienti (media 1,4), mentre sono decisamente incrementati nella cute lesionale quando confrontata con quella sana di controllo (media 5,7) (figura 1). Da questi dati risulta che IL-33 è aumentata non solo nella cute lesionale, ma anche in quella non lesionale dei pazienti sensibilizzati.

Risultati simili sono riportati nella psoriasi, dove Thodarides *et al*¹⁵ hanno ritrovato incrementati livelli d'espressione di IL-33 sia nella cute affetta che in quella non affetta. Pushparaj *et al*¹⁶ hanno dimostrato che, in pazienti affetti da dermatite atopica, IL-33 mostra livelli incrementati solo in caso di reazione allergica ed è strettamente associata a degranulazione di mastociti in presenza di IgE. Di conseguenza, IL-33 sembra svolgere un ruolo fondamentale nelle reazioni anafilattiche e potrebbe essere un potenziale target per il trattamento di shock allergico. I nostri

dati mostrano un'associazione tra IL-33 e risposte allergiche da contatto. IL-33, essendo espressa anche nella cute non lesionale dei pazienti allergici, potrebbe essere già attivata nella cute durante la fase d'induzione della sensibilizzazione ritardata, incrementando la sua espressione in seguito ad un successivo incontro con l'antigene e svolgendo attività chemotattica ed immunomodulatoria. Inoltre, data la distribuzione negli epiteli di confine, IL-33 è considerata una "allarmina", che al pari di IL-1 α è in grado di attivare il sistema immune in seguito a danni a livello cellulare o tissutale¹⁷⁻¹⁸. Tale comportamento potrebbe spiegare il suo coinvolgimento in reazioni infiammatorie in risposta a danno epiteliale, già riscontrato in patologie quali la psoriasi.

Diversamente, IL-1F9 mostra un modesto incremento d'espressione genica nella cute lesionale *versus* quella non lesionale (media 2,39); tale incremento, inoltre, risulta minore se confrontato con la cute sana di controllo

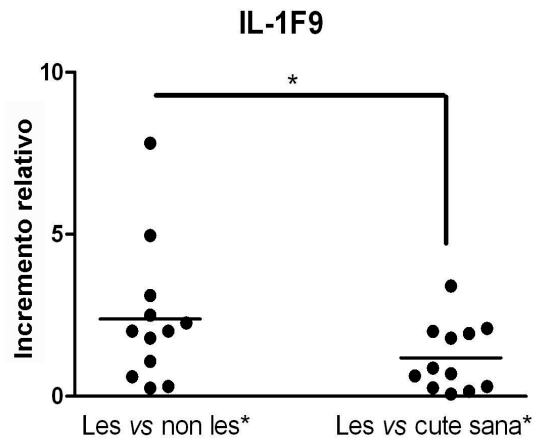


Figura 2 - I valori di IL-1F9 sono stati normalizzati rispetto al gene housekeeping 18S. I dati mostrati rappresentano l'espressione relativa di IL-1F9 in cute lesionale (les) rispetto alla non lesionale (non les) e alla cute sana: i dati sono stati analizzati attraverso Unpaired Student's t-test: * $p < 0,05$.

(media 1,9) (figura 2). Da questi dati, pertanto, emerge che IL-1F9 è lievemente incrementata solo nella cute lesionale. Analogamente a IL-33, IL-1F9 è presente nelle barriere epiteliali e promuove la risposta immune nei confronti di danni o infezioni tissutali¹⁹. Kumar *et al*²⁰ hanno mostrato che, in modelli murini, l'espressione epidermica di IL-1F9 è incrementata in seguito ad ipersensibilità da contatto (oxazolone) o infezione virale (virus Herpes simplex 1). I

nostri risultati confermano un possibile coinvolgimento di IL-1F9 nell'infiammazione alla base della DAC e sono in linea con il lavoro di Kamsteeg *et al*²¹. I loro risultati mostrano che, sebbene l'espressione genica di IL-1F9 sia lievemente incrementata nella cute di soggetti con lesioni eczematose, tali incrementi sono molto più elevati nella cute psoriasica, confermando una stretta associazione di IL-1F9 con la patogenesi della psoriasi.

Parallelamente, abbiamo effettuato la "ex vivo skin organ culture", una tecnica che permette di mimare *ex vivo* ciò che avviene *in vivo*, mantenendo la normale organizzazione e struttura di un tessuto e permettendo lo studio di trascritti e proteine. Tramite questa tecnica è possibile monitorare gli eventi che seguono l'attivazione e la soppressione del sistema immune nella cute. In passato, Kondo *et al*²² avevano dimostrato che la morfologia della cute psoriasica manteneva la sua integrità quando messa in coltura al 5% di anidride carbonica e 95% di ossigeno. Tali condizioni, infatti, mimano il micro ambiente della cute. In particolare, la cute infiammata necessita di un'elevata quantità di ossigeno a causa di un aumentato metabolismo tissutale.

La "ex vivo skin organ culture" è una tecnica che ha trovato applicazione specialmente negli ultimi anni. Condizione necessaria all'esecuzione della metodica è la vitalità della cute in coltura. Quest'ultima, infatti, potrebbe essere suscettibile a danni del sistema intracellulare che, se prolungati, portano ad ipossia e di conseguenza ad alterazioni della normale architettura della cute. Tuttavia, in un recente studio condotto da Ng *et al*²³, è stato dimostrato che il danno cutaneo in tale modello risultava vitale almeno fino a 72h. Molto diffusa, inoltre, è l'applicazione della "ex vivo skin organ culture" per lo studio di nuovi sensibilizzanti. L'insorgenza della DAC, infatti, dipende principalmente dalla manifestazione di segnali di allarme rilasciati alle cellule di Langerhans, e i modelli *ex vivo* riproducono al meglio questa fase²⁴. In uno studio recente, Rustemeyer *et al*²⁵ hanno utilizzato la "ex vivo skin organ culture" per testare il potere sensibilizzante di alcune sostanze, andando a valutare l'espressione di alcuni marker di attivazione delle cellule di Langerhans.

I nostri risultati *ex vivo* mostrano che tale sistema di coltura si presta bene allo studio

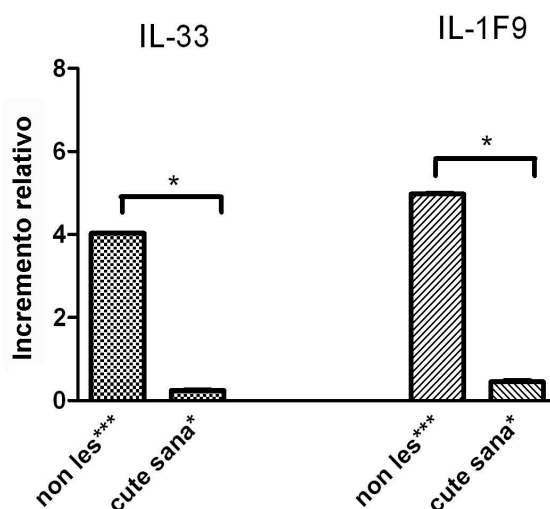


Figura 3 - I valori sono stati normalizzati rispetto al gene housekeeping 18S e rappresentano i livelli di espressione genica di IL-33 ed IL-1F9 in cute non lesionale stimolata vs cute sana stimolata. I dati sono stati analizzati attraverso Unpaired Student's t-test: *p<0,05; ***p<0,001.

di particolari condizioni patologiche, quali l'infiammazione conseguente all'incontro con un aptene. Confermando quindi i risultati ottenuti *in vivo*, IL-33 ed IL-1F9 sono risultate incrementate nella cute non lesionale di soggetti con reazione positiva al patch test posta in coltura con gli apteni ai quali erano risultati allergici, mentre non erano presenti incrementi nella cute sana di controllo quando questa veniva messa in contatto con gli stessi apteni (figura 3).

In conclusione, IL-33 ed IL-1F9 sono aumentate nella cute dei pazienti con DAC e questi incrementi sono stati pure riscontrati nel modello *ex vivo* che pertanto si è rivelata una tecnica efficace per studiare i meccanismi immunitari alla base di questa patologia.

Bibliografia

- Gober MD, Gasparri AA. Allergic contact dermatitis. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 1.
- Gober MD, Fischelevich R, Zhao Y, et al. Human natural killer T cells infiltrate into the skin at elicitation site of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1460.
- Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:102.
- Nakae S, Naruse-Nakajima C, Sudo K, et al. IL-1, but not IL-1, is required for contact-allergen-specific T cell activation and the development of airway hypersensitivity response. *Int Immunol* 2001; 13: 1478.
- Wang B, Feliciani C, Howell BG, et al. Contribution of Langerhans cell-derived IL-18 to contact hypersensitivity. *J Immunol* 2002; 168: 3308.
- Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, et al. Identification and

- initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J Biol Chem* 2000; 14: 10308.
7. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med* 2007; 204: 2603.
 8. Johnstone A, Xing X, Guzman AM, et al. Promotes keratinocyte antimicrobial peptide signaling system that is active in psoriasis and IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family expression. *J Immunol* 2001; 186: 2613.
 9. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2428.
 10. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, et al. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 217.
 11. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, et al. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol* 2008; 20: 1019.
 12. Mu R, Huang HQ, Li YH, et al. Elevated serum interleukin 33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 2006.
 13. Walzl G, Matthews S, Kendall S, et al. Inhibition of T1/ST2 during respiratory syncytial virus infection prevents T helper cell type 2 (Th2)- but not Th1-driven immunopathology. *J Exp Med* 2001; 7: 785.
 14. Companjen AR, van der Wel LI, Wei L, et al. A modified ex vivo skin organ culture system for functional studies. *Arch Dermatol Res* 2001; 293:184.
 15. Theoharides CT, Zhang B, Kempuraj D, et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 4448.
 16. Pushparaj PN, Tay HK, H'Ng SC, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 9773.
 17. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 331.
 18. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1.
 19. Debets R, Timans JC, Homey B, et al. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J Immunol* 2001; 167: 1440.
 20. Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J Biol Chem* 2000; 275: 10308.
 21. Kamsteeg M, Jansen PAM, van Vlijmen-Willems IMJJ, et al. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2010; 162: 568.
 22. Kondo S, Hozumi Y, Aso K. Organ culture of psoriatic lesions: appearance of granular layers in vitamin A-free culture media. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 753.
 23. Ng KW, Pearton M, Coulman S, et al. Development of an ex vivo human skin model for intradermal vaccination: tissue viability and Langerhans cell behaviour. *Vaccine* 2009; 27: 5948.
 24. Varani J, Perone P, Spahlinger DM, et al Human skin in organ culture and human skin cells (keratinocytes and fibroblasts) in monolayer culture for assessment of chemically induced skin damage. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 693.
 25. Rustemeyer T, Preuss M, von Blumberg BM, et al Comparison of two in vitro dendritic cell maturation models for screening contact sensitizers using a panel of methacrylates. *Exp Dermatol* 2003; 12: 682.

Dermatite allergica da contatto da mute in neoprene

Stefania Zauli, Michela Ricci, Sara Minghetti, Lucia Mantovani e Monica Corazza

Riassunto. Le mute sono costituite da neoprene, una gomma sintetica ampiamente utilizzata in relazione alle sue proprietà di elasticità e resistenza. Durante la produzione del neoprene vengono aggiunti numerosi antiossidanti ed acceleranti, tra cui le tiouree. La maggior parte delle dermatiti allergiche da contatto (DAC) da mute in neoprene è attribuibile proprio ai derivati della tiourea. Vengono presentati due casi di DAC da mute in neoprene, particolarmente interessanti in quanto non legate alle tiouree. Nel primo caso non è stata evidenziata sensibilizzazione ad allergeni della serie SIDAPA e della serie integrativa Prodotti chimici per la gomma; solo i patch test con frammenti delle mute utilizzate dal paziente hanno permesso la diagnosi. Il secondo paziente risultava allergico al nichel, verosimilmente presente nel neoprene come additivo dei coloranti. Viene inoltre eseguita una revisione della letteratura dei casi di DAC provocate da mute in neoprene.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, neoprene, muta, nichel.

Summary. *Allergic contact dermatitis from neoprene wetsuits.* Wetsuits are mainly made of neoprene. Neoprene is a synthetic rubber widely used in different kinds of manufactures due to its properties. Several antioxidants and accelerators are added during the production of neoprene. Among these, the most commonly used are thiourea compounds. The thiourea derivatives are an uncommon cause of allergic contact dermatitis (ACD), but numerous cases of ACD due to wetsuits in neoprene are attributable to thiourea compounds. We present two cases unusual of ACD related to the use of neoprene wetsuits. In the first case patient didn't show any reaction to allergens of the SIDAPA standard series and Rubber series. Only the patch tests with pieces of the wetsuits used by the patient allowed the diagnosis. The second patient was allergic to nickel used during the dyeing procedure.

Key words: allergic contact dermatitis, neoprene, wetsuit, nickel.

Introduzione

Le mute sono un indumento utilizzato sia in ambito ricreazionale (nuotatori) che professionale (pescatori, istruttori di sub, etc). Il materiale di base della maggior parte delle mute è il neoprene, che può essere o meno foderato su uno o entrambi i lati.

Il neoprene, forma polimerica del cloroprene, è stato inventato nel 1930 da scienziati dell'azienda Dupont. Originalmente denominato duprene, è stata la prima gomma sintetica prodotta su larga scala. Per le sue eccezionali caratteristiche chimico-fisiche, quali morbidezza, elasticità e resistenza, viene ampiamente utilizzato in diverse tipologie di manufatti¹.

Durante la sua produzione vengono aggiunti

numerosi additivi, come acceleranti e antiossidanti che possono essere responsabili di dermatiti allergiche da contatto (DAC)².

Riportiamo due casi di DAC legati all'utilizzo di mute in neoprene; il primo paziente utilizzava diversi tipi di muta in ambito professionale, mentre il secondo indossava la muta durante lo svolgimento di attività ricreative. Viene inoltre proposta una revisione della letteratura dei casi di DAC da mute in neoprene.

Caso 1

Un uomo di 44 anni, pescatore di vongole, presentava una dermatite eczematosa in più zone essudante, prevalentemente localizzata



Figura 1 - Paziente 1: muta in neoprene utilizzata durante l'attività lavorativa.

agli arti inferiori e particolarmente severa a livello della superficie estensoria delle cosce. Le manifestazioni erano esordite circa 3 mesi prima agli arti inferiori e si erano successivamente estese coinvolgendo interamente gli arti. La dermatite era scarsamente controllata dalla terapia corticosteroidica sistemica.

Gli esami ematochimici rilevavano un aumento delle IgE totali (3730 kU/l; range 0-100) con IgE specifiche incrementate nei confronti di alcuni inalanti ed alimenti, nonostante un'anamnesi personale negativa per precedenti manifestazioni cliniche riferibili a dermatite atopica e altre patologie IgE-mediate.

L'esame istologico mostrava un quadro compatibile con una "dermatite spongiosa".

Da un'accurata anamnesi emergeva un contatto prolungato e ripetuto del paziente, pescatore di vongole, con diversi tipi di mute in neoprene, utilizzate durante lo svolgimento della propria attività lavorativa (figura 1). Nel sospetto clinico-anamnestico di DAC professionale, il paziente veniva sottoposto a patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale

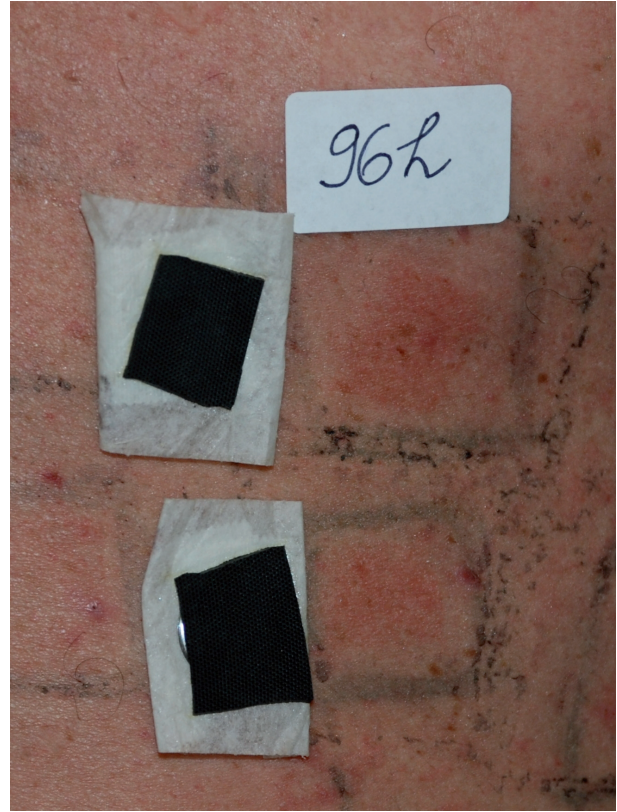


Figura 2 - Patch test positivo ai frammenti interno (superiore) ed esterno (inferiore) della muta in neoprene (lettura a 96 h).

e Ambientale) e la serie integrativa Prodotti chimici per la gomma, dopo 20 giorni dalla sospensione della terapia corticosteroidica.

A fronte di una risposta negativa (lettura a 48, 72 e 96 h) nei confronti degli allergeni saggiati, si decideva di testare frammenti di circa 2x2 cm delle tre differenti mute di neoprene usate dal paziente durante la pesca. Questi venivano applicati sul dorso con Finn Chambers Large. Per ognuna delle tre mute era testato sia il lato interno che quello esterno. La lettura effettuata a 72 e 96 h rivelava una positività (+/- a 72 ore/+/- a 96 ore) ad una sola muta priva di fodera, sia al lato interno che a quello esterno (figura 2).

Il test arresto-ripresa positivo confermava il ruolo eziologico della muta nello sviluppo della DAC.

Caso 2

Una donna di 31 anni presentava un eczema recidivante, localizzato agli arti superiori (più evidente ai polsi), al collo e al torace. La derma-

tite era esordita dopo aver indossato una muta da sub e recidivava ogni volta che questa muta veniva riutilizzata.

La paziente veniva sottoposta a patch-test con la serie standard SIDAPA e con la serie integrativa Prodotti chimici per la gomma. Alle letture a 48 e 72 h si evidenziava solo una risposta positiva a nichel solfato (+/- a 48 h/+ + + a 72 h).

In un secondo tempo veniva testato un piccolo frammento (2x2 cm) di tessuto della muta di neoprene nero che evidenziava una forte positività (+ + + a 48 h/+ + + a 72 h).

La spettroscopia di assorbimento atomico confermava la presenza di alte concentrazioni di nichel nella muta in neoprene (> 200 ppm).

Successivamente la paziente ha continuato a praticare il nuoto subacqueo indossando una nuova muta costituita sempre da neoprene, ma foderata, senza segni di recidiva. Un occasionale riutilizzo della vecchia muta determinava l'immediata ricomparsa della dermatite. Si ipotizzava una DAC da nichel, presente nella muta da sub di colore nero.

Discussione

Le principali caratteristiche del neoprene sono l'elasticità, la resistenza al taglio e allo schiacciamento, la resistenza all'ozono, all'ossidazione, agli olii, alla luce e al calore. Per queste proprietà è largamente utilizzato nell'industria chimica, automobilistica, nautica, in rivestimenti protettivi, dispositivi ortopedici e indumenti quali guanti, scarpe e mute subacquee¹.

Il neoprene viene prodotto in lastre di diverso spessore, generalmente da 1 a 10 mm. I fogli di neoprene possono essere lisci o zigrinati sul lato esterno e porosi su quello interno. Questi

fogli di neoprene possono essere utilizzati come tali, oppure "irrobustiti" da un rivestimento con una o due fodere: nel primo caso si parla di monofoderato, nel secondo caso di bifoderato.

Durante il processo di produzione industriale del neoprene vengono aggiunti numerosi additivi, come acceleranti e antiossidanti (tiouree, tiurami, benzotiazoli, ditiocarbamati, ditiolfosfati e fenoli)². Tra questi, le tiouree rappresentano gli acceleranti più frequentemente impiegati¹.

Le tiouree sono causa non comune di allergia in quanto dotate di un basso potere antigenico, ma i casi di DAC da tiouree sono in aumento, probabilmente per il loro largo utilizzo anche nel PVC, in plastiche, agenti metallici anticorrosione, detergenti e carta copiatrice³.

North American Contact Dermatitis Group ha riportato positività a una miscela di tiouree nell'1% dei pazienti sottoposti a patch test; nel 17% dei casi questa era rilevante in ambito professionale⁴. Poiché le tiouree non cross-reagiscono tra di loro e circa il 25% delle DAC da tiouree non viene rilevata testandone la miscela, le tiouree dovrebbero essere testate separatamente⁴.

Da una revisione della letteratura risulta come la maggior parte di DAC da mute sia attribuibile proprio a derivati di tiourea^{3,5-12} (Tabella I). Nonostante sia stato dimostrato che difeniltiourea abbia un potenziale di sensibilizzazione più elevato⁸, la maggior parte dei casi riportati in letteratura sono attribuibili a dietiltiourea.

Altri allergeni chiamati in causa nelle DAC da mute comprendono resina *p-tert*-butilfenolformaldeidica e dietilditiocarbamato di zinco¹⁰⁻¹². La resina *p-tert*-butilfenolformaldeidica è una resina composta da *p-tert*-butilfenolo e formaldeide; viene utilizzata come adesivo nel cuoio e nella gomma. In particolare viene aggiunta durante la lavorazione della gomma

Tabella I - DAC da mute in neoprene: revisione della letteratura.

Autori	Allergeni in causa	Sede	Professionale (P) Non professionale (NP)
Adams (1982) ⁵	Dietiltiourea	Diffusa	P (palombaro)
Kerre <i>et al</i> (1996) ⁶	Dietiltiourea	Diffusa	NP (windsurf)
Boehneke <i>et al</i> (1997) ⁷	Difeniltiourea	Diffusa	NP (sommozzatore)
Balestrero <i>et al</i> (1999) ³	Dietiltiourea; dibutiltiourea	Collo e tronco	NP (sommozzatore)
Alcantara <i>et al</i> (2000) ⁸	Difeniltiourea	Cosce e glutei	NP (tuta dimagrante)
Buus <i>et al</i> (2002) ⁹	Dietiltiourea	Diffusa	NP (sommozzatore)
Nagashima <i>et al</i> (2003) ¹⁰	Resina <i>p-tert</i> -butilfenolformaldeidica	Collo e cosce	NP (sommozzatore)
Gudi <i>et al</i> (2004) ¹¹	Dibutiltiourea	Diffusa	NP (sommozzatore)
Martellotta <i>et al</i> (2008) ¹²	Resina <i>p-tert</i> -butilfenolformaldeidica; dietilditiocarbamato di zinco	Diffusa	NP (sport acquatici)

per conferire resistenza ed elasticità¹². Dietilditiocarbamato di zinco è un accelerante del processo di vulcanizzazione della gomma appartenente al gruppo dei ditiocarbamati². Sia resina *p-tert-butilfenolformaldeidica* che dietilditiocarbamato di zinco causano frequentemente DAC, ma sono solo occasionalmente associati a DAC da mute¹².

Dalla tabella si evince come la maggior parte delle DAC da mute coinvolgano tutto il corpo, generalmente con un risparmio delle aree non ricoperte quali volto, mani e piedi, oppure si localizzino nelle zone di maggior frizione o dove il neoprene non è foderato. Inoltre, quasi tutti i casi descritti si sono verificati in ambito ricreazionale in persone che praticavano sport subacquei.

Per quanto riguarda i nostri casi, nel primo la muta in neoprene è stata la responsabile dell'eczema, come dimostrato dai patch test con frammenti di muta e dal test arresto-ripresa, anche se non sono state evidenziate positività nei confronti di allergeni specifici delle gomme. Infatti, la composizione complessa di questi tessuti costituiti da sostanze che possono non essere comprese nella serie standard SIDAPA e in quelle integrative rendono imperativo l'esecuzione dei patch test con i prodotti d'uso, soprattutto in caso di DAC professionali. Il nostro paziente, infatti, ha continuato a svolgere la sua attività di pescatore di vongole indossando altre mute o fodere protettive.

Anche nel secondo caso non sono emerse positività nei confronti dei componenti della gomma, mentre si è evidenziata una forte positività nei confronti di nichel, riscontrato presente

ad alte concentrazioni nella muta di neoprene. La presenza di nichel nel neoprene è legata alle procedure di colorazione; il contatto prolungato con la muta, la frizione e la sudorazione favoriscono il rilascio del metallo. L'ipotesi che nichel sia agente causale della dermatite è stata confermata dall'analisi chimica della muta, dal test arresto-ripresa e dall'utilizzo, senza recidiva, di una nuova muta di colore più chiaro e rivestita da uno spesso strato di tessuto.

Bibliografia

1. Woo DK, Militello G, James WD. Neoprene. *Dermatitis* 2004; 15: 206.
2. Angelini G, Vena AG. *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED, 1999; 741.
3. Balestrero S, Cozzani E, Ghigliotti G, et al. Allergic contact dermatitis from a wet suit. *JEADV* 1999; 13: 228.
4. Kohli N, Habbal S. Occupational allergic contact dermatitis due to thioureas. *Dermatitis* 2010; 21: E5.
5. Adams RM. Contact allergic dermatitis due to diethylthiourea in a wetsuit. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 277.
6. Kerre S, Devos L, Verhoeve L, et al. Contact allergy to diethylthiourea in a wet suit. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 176.
7. Boehncke WH, Wessmann D, Zollner TM, et al. Allergic contact dermatitis from diphenylthiourea in a wet suit. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 271.
8. Alcántara M, Martínez-Escribano J, Frías J, et al. Allergic contact dermatitis due to diphenylthiourea in a neoprene slimming suit. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 224.
9. Buus SK, Andersen KE. Allergic contact eczema because of diethylthiourea in neoprene rubber. *Ugeskr Laeger* 2002; 164: 1511.
10. Nagashima C, Tomitaka-Yagami A, Matsunaga K. Contact dermatitis due to para-tertiary-butylphenol-formaldehyde resin in a wetsuit. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 267.
11. Gudi VS, White MI, Ormerod AD. Allergic contact dermatitis from dibutylthiourea in a wet suit. *Dermatitis* 2004; 15: 55.
12. Martellotta D, Di Costanzo L, Cafiero M, et al. Contact allergy to p-tert-butylphenol formaldehyde resin and zinc diethyldithiocarbamate in a wet suit. *Dermatitis* 2008; 19: E3.

Dermatite da contatto professionale con proteine in un panificatore

Paolo Romita¹, Giovanni Mistrello², Annarita Antelmi¹ e Caterina Foti¹

Riassunto. La dermatite da contatto da proteine (DCP) è una rara patologia cutanea che interessa principalmente categorie professionali quali cuochi, veterinari, panificatori, fruttivendoli, pescivendoli ed altri "food handlers", ovvero tutti quei lavoratori a stretto contatto con materiale proteico di origine alimentare. La DCP si manifesta alcuni minuti dopo il contatto con gli alimenti responsabili con reazioni dapprima orticarioidi, poi eczematose. È descritto il caso di un panettiere atopico di 38 anni con manifestazioni orticarioidi ed eczematose recidivanti, localizzate a livello di mani, avambracci e tronco e strettamente correlate con l'attività lavorativa. I patch test effettuati su cute sana con le farine utilizzate dal paziente, opportunamente disciolte in acqua, sono risultati negativi; positivi quelli effettuati su cute lesa. I prick by prick eseguiti con le stesse farine mostravano reazione positiva immediata nei confronti di tali materiali. L'ImmunoCAP confermava tale dato ed evidenziava la presenza di Ig-E specifiche nei confronti del frumento (9,76 kUA/L).

Parole chiave: dermatite da contatto con proteine, grano, panificatori, test cutanei allergodiagnostici.

Summary. *Occupational protein contact dermatitis in a baker. "case".* Protein contact dermatitis (PCD) is a rare and underdiagnosed condition, caused by high-molecular-weight proteins, that many clinicians fail to recognize. PCD affects occupations involving food handling, such as bakers, fishmongers, cooks, greengrocers, and veterinary. Clinically, PCD is characterized by chronic and recurrent dermatitis of the hands and forearms occurring few minutes after contact with allergens. The lesions are at first urticarial; then they develop eczematous-type, with erythema, scaling, and fissures. We report a case of an 38-year-old atopic baker who presented recurrent chronic dermatitis of hands, forearms and trunk, associated with urticaria; the lesions were related to the patient's job. Patch tests with flours used by patient during his job were negative when performed on healthy skin, positive when performed on affected skin. Prick by prick tests with the same flours gave positive results; ImmunoCAP test showed specific IgE antibodies for wheat (9.76 kUA/L).

Key words: protein contact dermatitis, wheat, baker, skin tests.

Introduzione

La dermatite da contatto con proteine (DCP) è una patologia rara che colpisce principalmente categorie lavorative quali cuochi, veterinari, panificatori, fruttivendoli, pescivendoli ed altri "food handlers", cioè lavoratori spesso a stretto contatto con materiale proteico di origine alimentare¹.

DCP si manifesta generalmente con un'eruzione dapprima orticarioide, successivamente eczematosa, che interessa mani, avambracci e talora viso e tronco; insorge pochi minuti dopo il contatto con gli alimenti responsabili. Le le-

sioni sono associate a prurito, pizzicore, dolore e bruciore. Talora l'ingestione dell'allergene può provocare reazioni extracutanee come angioedema, rinocongintivite, asma bronchiale e sintomatologia gastroenterica^{2,3}.

La patogenesi di tale affezione è probabilmente correlata all'intervento combinato tra allergia immediata di tipo I e allergia ritardata di tipo IV verso "proteine". La diagnosi si avvale dei prick test e dei patch test con gli alimenti responsabili; il dosaggio sierico delle IgE specifiche, le tecniche ELISA e di Immunoblotting possono essere di ausilio alla diagnosi. Le sostanze responsabili di DCP

¹Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Scienze biomediche ed oncologia umana, Università degli studi di Bari; ²Lofarma S.p.A., Milano Prof.ssa Caterina Foti, Sezione di Dermatologia, Università di Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (e-mail: c.foti@dermatologia.uniba.it).

Il lavoro è stato presentato e premiato come comunicazione libera all'11° Congresso nazionale SIDAPA (Bari, 29 settembre - 1 ottobre 2011).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 16 dicembre 2011.



Figura 1 - Lesioni linfomatoidi dei polsi.

sono raggruppabili in 4 categorie: proteine di origine animale, proteine di origine vegetale, proteine del grano e enzimi^{2,3}.

Caso clinico

Un panificatore atopico di 38 anni giungeva alla nostra attenzione per la presenza di lesioni eczematose localizzate a livello di mani, avambracci, viso e tronco, associate ad intenso prurito e pizzicore che peggioravano durante l'attività lavorativa. Il paziente presentava inoltre una marcata lichenificazione a livello dei polsi con aspetti linfomatoidi (figura 1).

All'anamnesi il paziente riferiva una storia di dermatite atopica sottolineando un marcato miglioramento della dermatosi nei periodi di sospensione dell'attività lavorativa; segnalava inoltre recidive alla ripresa del lavoro.

I patch test eseguiti con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale) e successivamente con i materiali utilizzati dal paziente nel posto di lavoro disciolti in acqua (farina, farina integrale, malto e lievito) eseguiti su cute sana del dorso risultavano negativi; i prick test con inalanti evidenziavano reazioni positive a graminacee e ulivo. I prick by prick con farine, malto e lievito disciolti in acqua risultavano positivi per tutti i materiali tranne il lievito. I patch test con queste ultime sostanze eseguiti su cute precedentemente lesa degli avambracci, mostravano positività per le farine e per il malto.

Il dosaggio sierico delle IgE specifiche con ImmunoCAP-test (Lofarma S.p.A., Milano) evidenziava positività nei confronti di fru-

mento (9,76 kUA/l), bianco d'uovo (56,4 kUA/l), tuorlo (1,90 kUA/l), arachidi (6,76 kUA/l), semi di soia (1,99 kUA/l), *Tyrophagus putrescentiae* (1,00 kUA/l), loglierella (2,97 kUA/l), ulivo (1,78 kUA/l), cipresso mediterraneo (1,25 kUA/l) e parietaria judaica (1,96 kUA/l).

I dati anamnestici, clinici e laboratoristici hanno permesso di porre diagnosi di DCP del grano. Il paziente, invitato ad evitare il contatto con le farine, è stato sottoposto a terapia con clobetasolo crema (2 applicazioni/dì per 10 giorni) con rapido miglioramento della sintomatologia; i risultati terapeutici erano stabili al follow-up effettuato 2 mesi dopo la sospensione della terapia.

Discussione

Il caso da noi descritto rappresenta una inusuale osservazione di DCP del grano. La diagnosi è stata effettuata sulla base dei dati anamnestici, della presenza di lesioni eczematose in sedi esposte al contatto con le farine, della positività del test arresto-ripresa dell'attività lavorativa e delle indagini allergologiche che hanno evidenziato reazioni positive a prick test e patch test (questi ultimi solo su cute lesa) con le farine.

La DCP del grano è una patologia rara che colpisce principalmente i panificatori che manipolano masse e farine in condizioni di umidità tali da favorire la penetrazione cutanea delle proteine in esse contenute, nonostante le stesse abbiano un elevato peso molecolare (superiore ai 500 kDa).

Matsuo *et al* nel 2010 hanno osservato 3 pazienti con manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle riscontrate nel nostro paziente⁴. Si trattava, anche in questo caso, di panificatori che sviluppavano lesioni eczematose a livello di mani ed avambracci e/o episodi orticarioidi dopo la manipolazione di farine. I prick by prick, effettuati con soluzioni acquose delle farine utilizzate durante l'attività lavorativa, mostravano reazioni positive in tutti i 3 pazienti. La ricerca di IgE specifiche con ImmunoCAP evidenziava positività nei confronti del frumento, con valori pari a 61,1 kUA/l, 1,76 kUA/l e 2,63 kUA/l rispettivamente nei 3 pazienti.

Al fine di individuare le proteine responsabili di tali manifestazioni, gli Autori ese-

guivano elettroforesi ed immunoblotting con una soluzione acquosa di farina di grano. Dai risultati dell'immunoblotting risultava una reattività nei confronti di varie proteine fra i 9 ed i 55 kDa e, in particolare, gli Autori suggerivano come responsabili della DCP del grano 3 proteine: una perossidasi, una proteina di 27 kDa e una fosfatasi acida viola. Questa ultima veniva identificata per la prima volta come una proteina legante IgE, al contrario della proteina da 27 kDa e della perossidasi già precedentemente identificate come responsabili di "asma del panettiere"^{5,6}. Altre proteine segnalate come causa dell'asma del panettiere sono acil-CoA ossidasi (26 kDa) e la famiglia degli inibitori di alfa-amilasi (14-18 kDa)⁷.

Per quanto la DCP del grano sia una patologia rara, è probabile che essa sia sottostimata. In particolare, negli atopici potrebbe essere confusa con riacutizzazioni spontanee della dermatite. Proprio lo "stato atopico" rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di DCP in quanto può favorire la penetrazione delle proteine del grano, così come lo sviluppo della reazione immunitaria. E' pertanto raccomandabile, in soggetti addetti a lavori manuali e in particolare negli atopici, il ricorso a guanti

protettivi, in ottemperanza alle direttive comunitarie (93/43 CE e 96/43 CE). Tale misura preventiva purtroppo è spesso disattesa, in particolare dai panificatori ed in generale dai vari "food handlers", probabilmente a causa della sensazione di minore agilità manuale o per erronee considerazioni sull'igiene e sicurezza degli alimenti.

Bibliografia

1. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28.
2. Levin C, Warshaw E. Protein contact dermatitis: allergens, pathogenesis, and management. *Dermatitis* 2008; 5: 241.
3. Hernández-Bel P, de la Cuadra J, Garcia R, et al. Protein contact dermatitis: review of 27 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 336.
4. Matsuo H, Uemura M, Yorozuya M, et al. Identification of IgE-reactive proteins in patients with wheat protein contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 23.
5. Posch A, Weiss W, Wheeler C, et al. Sequence analysis of wheat grain allergens separated by two-dimensional electrophoresis with immobilizer pH gradients. *Electrophoresis* 1995; 16: 1115.
6. Sancez-Monge R, Garcia-Casado G, Lopez-Otin C, et al. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1130.
7. Baur X, Posch A. Characterized allergens causing bakers' asthma. *Allergy* 1998; 53: 562.

Pustolosi acuta localizzata da sodio metabisolfito

Leonardo Bianchi, Francesco Lanza, Diletta Neve e Paolo Lisi

Riassunto. Le reazioni avverse a farmaci sistemici, anche se raramente, possono essere causate da componenti del veicolo, quali conservanti, coloranti e antiossidanti. Viene riportato il caso di una donna di 44 anni affetta da pustolosi localizzata su mento, collo e scollo, esordita dopo 2 giorni di terapia intramuscolare con diclofenac sodico. I test cutanei allergodiagnostici hanno mostrato reazione positiva al farmaco come tale e a sodio metabisolfito. Questo antiossidante è utilizzato soprattutto nell'industria alimentare, ma è presente pure in alcuni farmaci parenterali, quali anestetici locali addizionati ad adrenalina, diclofenac e corticosteroidi.

Parole chiave: pustolosi acuta localizzata, sodio metabisolfito, RAF, eccipienti.

Summary. *Sodium metabisulfite and acute localized pustulosis: a case report.* Adverse reactions to systemic drugs rarely may be due to vehicle components, such as preservatives, colorants and antioxidants. We report the case of a 44-year-old woman affected by localized pustulosis of the chin, neck and V of the chest, appeared after 2 days of intramuscular therapy with diclofenac. The patch test showed positive reaction to the drug as it and to sodium metabisulphite (5% pet). Sodium metabisulphite is an antioxidant mainly used in the food industry. However, it is present in some parenteral drugs, such as local anesthetics with adrenaline, diclofenac, and corticosteroids.

Key words: acute localized pustulosis, sodium metabisulfite, adverse drug reactions, additives.

Introduzione

Con il termine di reazioni avverse a farmaci (RAF) della cute e/o delle mucose vengono indicate le alterazioni morfologiche e funzionali della cute, degli annessi cutanei e/o delle mucose visibili, non volute e inattese, causate dalla somministrazione di farmaci alle dosi abitualmente impiegate¹. Il loro inquadramento diagnostico può non essere agevole, anche perché l'agente eziologico non è sempre il principio attivo, ma un suo metabolita, uno dei componenti del veicolo o un'impurità introdotta durante la preparazione o la conservazione del prodotto farmaceutico¹.

Tra gli eccipienti, quelli più frequentemente responsabili di reazioni avverse sono i conservanti, i coloranti e, non ultimi, gli

antiossidanti (tra i quali i solfiti²), che possono indurre reazioni da ipersensibilità, sia immediata² sia ritardata³.

Caso clinico

Una donna di 44 anni, non atopica, con anamnesi positiva per sensibilizzazione da contatto a *p*-fenilendiamina e nichel solfato (con rilevanza clinica, rispettivamente, per tinture per capelli e accessori metallici dell'abbigliamento), è giunta alla nostra osservazione riferendo che 3 mesi prima aveva presentato lesioni eritemato-papulopustolose, pruriginose, distribuite su mento, collo e scollo. La sintomatologia era esordita dopo 2 giorni di terapia intramuscolare con

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

Dr. Leonardo Bianchi, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Polo ospedaliero-universitario Santa Maria della Misericordia, Sant'Andrea delle Fratte, 06156 Perugia (e-mail: leobia80@tiscali.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 9 novembre 2011.

diclofenac sodico (Voltaren®; mg 75 ogni 12 h; eccipiente: mannitolo, sodio metabisolfito, alcol benzilico, glicole propilenico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili). Il farmaco era stato più volte utilizzato dalla paziente negli anni precedenti, senza problemi. La sospensione della terapia è stata seguita da autorisoluzione delle lesioni in 20 giorni circa.

Sulla base delle correlazioni clinico-anamnestiche⁴, l'imputabilità del quadro clinico al farmaco è stata giudicata molto probabile. Sono stati quindi eseguiti⁵ patch test con il prodotto farmaceutico come tale (2,5%), alcuni componenti del veicolo (sodio metabisolfito, glicole propilenico e alcol benzilico; FIRMA Diagent S.p.A., Firenze) e diclofenac sodico al 10% in vaselina (Sigma-Aldrich S.r.l., Milano). Sono state osservate reazioni positive solo al farmaco testato come tale e a sodio metabisolfito; negativo il prick test con diclofenac sodico al 2,5% (tabella I).

Al fine di confermare il ruolo eziologico di sodio metabisolfito e dopo consenso informato e scritto, la paziente è stata sottoposta a test di scatenamento orale (TSO) con Voltaren® 50 mg cp (principio attivo: diclofenac sodico; eccipiente: amido di mais, magnesio stearato, silice colloidale anidra, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, carbosimetilamido sodico A, talco, ipromellosa, olio di ricino poliossidrilato idrogenato, ferro ossido rosso, ferro ossido giallo, titanio diossido, poliacrilato dispersione 30%, polietilenglicole 8000, emulsione antischiuma al silicone). Sono state somministrate dosi progressivamente crescenti: 0,05 mg e 0,5 mg il primo giorno, 5 mg dopo 24 ore e 50 mg il terzo giorno. Non sono state osservate reazioni cutanee né mucose.

Sulla base delle correlazioni clinico-

anamnestiche, dei risultati dei test cutanei allergodiagnostici e del TSO, abbiamo posto diagnosi di pustolosi localizzata da sodio metabisolfito e consigliato alla paziente di limitare l'impiego di farmaci parenterali.

La paziente era stata più volte sottoposta ad anestesi locali per problemi odontoiatrici. Lingestione di alimenti o bevande contenenti solfiti era ben tollerata.

Discussione

Tra le RAF cutaneo-mucose, quelle pustolose non sono molto frequenti, salvo forse le eruzioni acneiformi da corticosteroidi, anabolizzanti, androgeni, vitamina B12 e la pustolosi esantematica acuta generalizzata, indotta soprattutto da antibiotici (beta-lattamici, macrolidi, clindamicina), metronidazolo, antimicotici (terbinafina, nistatina), sulfamidici (cotrimossazolo)⁶. Accanto a queste, la nettamente meno frequente e comunque meno nota ALEP (Acute Localized Exanthematous Pustulosis)⁷, caratterizzata da lesioni eritemato-pustolose, localizzate quasi esclusivamente al volto e al collo e causata quasi sempre da antibiotici beta-lattamici⁷.

Sodio metabisolfito è un antiossidante utilizzato come additivo in alimenti (E223) e bevande, in prodotti per lo sviluppo e la fissazione delle fotografie, per la concia dei pellami, per l'estrazione dei minerali e nella produzione della gomma. Come sbiancante è usato nei detersivi, come conservante in cosmetici e coloranti per capelli, come decolorante nell'acqua delle piscine. Sodio metabisolfito è pure presente come antiossidante in farmaci per uso parenterale^{8,9}. Quelli commercializzati in Italia sono riportati nella tabella II.

L'incidenza della patologia cutanea ed extracutanea da sodio metabisolfito non è nota. Il meccanismo patogenetico più spesso coinvolto è di tipo immediato. Clinicamente si osservano sindrome orticaria-angioedema, rino-congiuntivite, asma, diarrea, a volte anafilassi; sono riportate anche reazioni letali. La rapida insorgenza e la tipologia delle manifestazioni cliniche, così come il frequente riscontro di test cutanei allergodiagnostici positivi, fanno ipotizzare che siano implicate

Tabella I - Test cutanei allergodiagnostici eseguiti.

Test	Allergeni	Risultati
Patch test	Voltaren® fiale c.t.*	++
	Diclofenac 10% vas	---
	Sodio metabisolfito 5% vas	+++
	Glicole propilenico 5% vas	---
	Alcol benzilico 5% vas	---
Prick test	Diclofenac 2,5%**	---

* diclofenac in soluzione al 2,5%

** in etanolo

Tabella II - Principali classi di farmaci per uso parenterale contenenti sodio metabisolfito e distribuiti in Italia.

Anestetici locali	quando addizionati ad adrenalina*
Antibiotici aminoglicosidici	amikacina, gentamicina, tobramicina
Antiemetici	metoclopramide
Antishock	adrenalina, dobutamina
Corticosteroidi	betametasona fosfato disodico (Bentelan® fl), desametasona 21-fosfato disodico (Capital® fl, desametasona fosfato Hospira® fl)
Antinfiammatori non steroidei	diclofenac
Altri	soluzioni aminoacidiche, elettrolitiche, glucosate e nutrizionali; soluzioni per dialisi

* ad eccezione di Scandonest® 2% (mepivacaina cloridrato, adrenalina, potassio metabisolfito)

reazioni IgE-mediate, anche se l'attivazione diretta di riflessi colinergici potrebbe contribuire alla realizzazione della sintomatologia a carico delle prime vie respiratorie⁹.

Le segnalazioni di reazioni di tipo cellulomediato sono meno numerose, ma in aumento. Nella maggior parte dei casi si tratta di dermatiti da contatto, professionali (fotografi, tecnici dell'industria farmaceutica, operatori sanitari, lavoratori del settore alimentare) e non (farmaci per uso topico, cosmetici)⁸⁻¹¹. La prevalenza di patch test positivi a sodio metabisolfito è piuttosto elevata, oscillando tra l'1,7% e il 4,1% dei pazienti testati per dermatiti eczematose; nella maggioranza dei casi, tuttavia, si tratta di reazioni non rilevanti e verosimilmente di natura irritante^{8,10,12}. Le reazioni crociate con potassio metabisolfito e sodio bisolfito sono frequenti, essendo state riscontrate nel 100% di 50 pazienti sottoposti a patch test con le tre sostanze; rare, invece, quelle con sodio solfito¹⁰.

Aneddotiche, infine, sono le segnalazioni di reazioni per uso sistemico di sodio metabisolfito contenuto in farmaci parenterali, e quasi sempre relative ad anestetici locali addizionati ad adrenalina. Queste possono essere sia immediate che ritardate; non di rado si osservano, nello stesso paziente, manifestazioni cliniche riferibili ad entrambe le forme d'ipersensibilità^{9,13}.

In letteratura, invece, non sembrano essere riportate reazioni dovute a sodio metabisolfito contenuto in formulazioni per uso intramuscolare di diclofenac sodico. Il nostro caso, per di più, è meritevole di segnalazione per l'estrinsecazione clinica in forma di lesioni pustolose localizzate.

In conclusione, tra le RAF da imputare a componenti dell'eccepiante non deve essere sottovalutato il ruolo del sodio metabisolfito. Questo composto, infatti, è presente in preparati per uso sistemico, specie parenterale, quali anestetici locali addizionati ad adrenalina, diclofenac sodico e corticosteroidi.

Bibliografia

1. Lisi P. Reazioni avverse cutaneo-mucose a farmaci. In: Giannetti A (ed). Trattato di dermatologia. Padova: Piccin Nuova Libreria S.p.A., 2001; vol. III, cap 54, 1-50.
2. Leuppi JD, Schnyder P, Hartmann H, et al. Drug-induced bronchospasm: analysis of 187 spontaneously reported cases. *Respiration* 2001; 68: 345.
3. Kim D, Baraniuk J. Delayed-type hypersensitivity reaction to the meta-cresol component of insulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 194.
4. Lisi P, Stingeni L. Utilità delle correlazioni clinico-anamnestiche nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2010; 64: 32.
5. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo C, et al. Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 45.
6. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol* 2010; 4: 425.
7. Prange B, Marini A, Kalke A, et al. Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 210.
8. Riemersma WA, Schuttelaar MLA, Coenraads PJ. Type IV hypersensitivity to sodium metabisulfite in local anaesthetic. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 148.
9. Kaaman AC, Boman A, Wrangsjö K, et al. Contact allergy to sodium metabisulfite: an occupational problem. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 110.
10. Vena GA, Foti C, Angelini G. Sulfite contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 172.
11. Sasseville D, El-Helou T. Occupational allergic contact dermatitis from sodium metabisulfite. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 244.
12. Aalto-Korte K, Suuronen K, Alanko K. Sodium metabisulfite – a contact allergen? *Contact Dermatitis* 2009; 60: 115.
13. Doooms-Goossens A, de Alam AG, Degreef H, et al. Local anesthetic intolerance due to metabisulfite. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 124.

Ulcere delle gambe a tipo ectima gangrenoso da *Morganella morganii*, inquinante biotico dell'ambiente

Emilia Cerulli, Diletta Neve e Luca Stingeni

Riassunto. *Morganella morganii* (*Mm*), bacillo anaerobio e Gram-negativo della famiglia Enterobacteriaceae, è presente nell'ambiente come inquinante del suolo e delle acque e come saprofita intestinale di umani, mammiferi e rettili. Può raramente causare infezioni della cute e dei tessuti molli e delle vie urinarie, ma anche gravi quadri setticemici. Le manifestazioni cutanee, per lo più singole se post-traumatiche e multiple in immunodepressi, si estrinsecano, oltre che con classiche lesioni ascessuali, con ulcere ectima gangrenoso-simili. È descritto il caso di una donna di 69 anni che ha sviluppato ulcere multiple ectima gangrenoso-simili delle gambe in assenza di setticemia. L'esame istologico ha documentato ascessi dermici con granulociti neutrofilici e eosinofili, stravasi ematici e vasculite necrotizzante, assenti i bacilli a livello dei vasi; gli esami microbiologici hanno consentito di isolare *Mm*. La terapia combinata con ceftriaxone e ciprofloxacina ha determinato rapida e persistente risoluzione del quadro clinico.

Parole chiave: *Morganella morganii*, ulcere a tipo ectima gangrenoso, inquinamento ambientale, terapia antibiotica combinata.

Summary. *Ecthyma gangrenosum-like eruption caused by Morganella morganii, a biotic environmental pollutant.* *Morganella morganii* (*Mm*) is a Gram-negative bacillus which belongs to the Enterobacteriaceae family. It is found in the environment (water and soil) and in the bowel of humans, mammals, and reptiles as part of the normal flora. Despite its wide distribution, *Mm* is an uncommon cause of infections in humans. The lesions are mainly located in the skin, soft tissues, and urinary tract, but severe septicemias are possible especially in immunosuppressed subjects. Post-traumatic skin lesions are mostly seen in immunocompetent subjects, whereas multiple in immunosuppressed subjects; in this case there is often concomitant septicemia. In addition to abscess-type skin lesions, *Mm* can cause ecthyma gangrenosum-like eruption. An immunocompetent 69-year-old woman affected by multiple ecthyma gangrenosum-like ulcers of the legs is reported. Histopathologically there were epidermic necrosis and dermal inflammatory infiltrate with neutrophils, eosinophils, and histiocytes; there was no evidence of bacilli in dermal vessels. Anamnestic, clinical, haematochemical and structural findings concurred to diagnose ecthyma gangrenosum-like eruption caused by *Mm*. Skin lesions quickly healed with combined antibiotic therapy (ceftriaxone and ciprofloxacin). No relapses at 5 months follow up were observed.

Key words: *Morganella morganii*, ecthyma gangrenosum-like ulcers, environmental pollution, combined antibiotic therapy.

Introduzione

Morganella (*M*) è un bacillo Gram-negativo, mobile ed anaerobio, appartenente alla famiglia delle *Enterobacteriaceae* e identificato alla fine degli anni '30 come responsabile di

infezioni delle vie urinarie¹. Nel genere *M* è inclusa una sola specie, *M morganii* (*Mm*); questa a sua volta comprende due sottospecie, *Mm* subsp. *sibonii* e *Mm* subsp. *morganii*, così distinte in base alla capacità o meno di fermentare trealosio².

Mm, un tempo denominato *Proteus mor-*

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

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

Il lavoro è stato presentato come comunicazione libera all'8ª Riunione regionale umbra di Dermatologia e Venereologia (Perugia, 3 dicembre 2011).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2011.

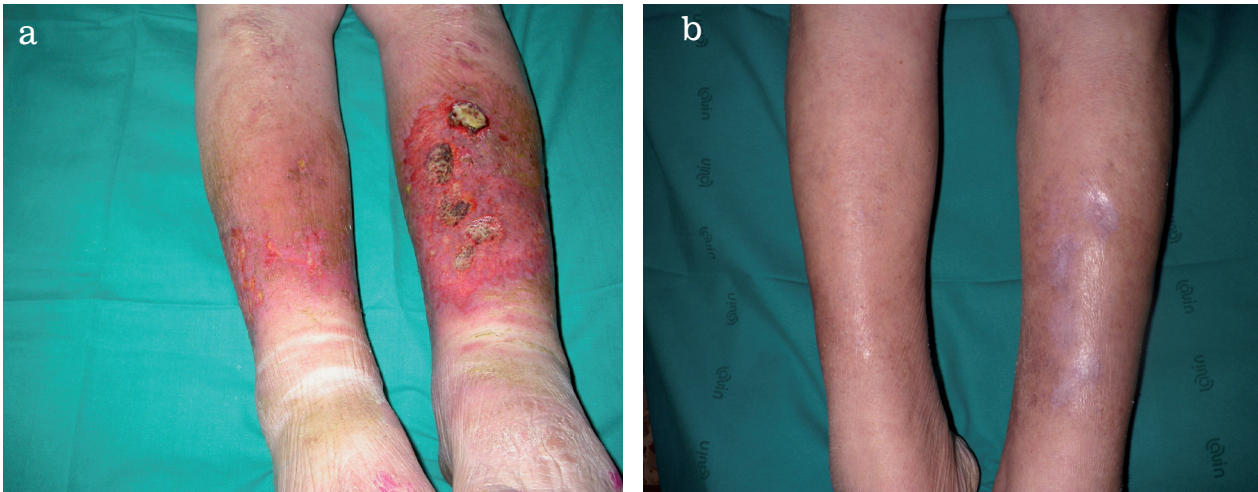


Figura 1 - Eritema ed edema delle gambe con numerose ulcere ed escare bruno-grigiastre, da lenticolari a nummulari, (a); lievi esiti cicatriziali al terzo mese di follow up (b).

ganii, è un comune saprofito dell'ambiente; si rinviene, infatti, nel terreno e nelle acque trovandosi comunemente nel pesce fresco e nei molluschi, ma anche a livello enterico nell'uomo, nei mammiferi e nei rettili¹. Nonostante la sua diffusione, le infezioni umane sono rare; quelle più frequentemente segnalate coinvolgono le vie urinarie³, la cute e i tessuti molli⁴; sono descritte, tuttavia, gravi setticemie⁵, a volte mortali⁶. Sporadicamente *Mm* è stato ritenuto responsabile di infezione da ferita chirurgica, polmonite, pericardite, empiema, peritonite, meningite, artrite settica, endoftalmite e corioamnionite¹.

Le infezioni cutanee da *Mm* coinvolgono soggetti sani e, come si osserva nella maggior parte dei casi, immunocompromessi. Nel primo caso *Mm* è trasmessa prevalentemente per penetrazione diretta del microrganismo, spesso in seguito a un trauma locale; nei soggetti immunocompromessi, invece, le lesioni cutanee sono spesso secondarie a disseminazione ematica del microrganismo da un primitivo focolaio viscerale, soprattutto in pazienti ospedalizzati⁷.

E' riportato il caso di una donna immunocompetente con lesioni ulcerative multiple delle gambe, a tipo ectima gangrenoso, da *Mm*.

Caso clinico

Una donna di 69 anni è giunta alla nostra

osservazione presentando, da circa un mese, dermatite eritemato-edematosa delle gambe, con escare bruno-grigiastre da lenticolari a nummulari, (figura 1a), la cui rimozione metteva in evidenza ulcere con fondo fibrinoso di colorito giallastro, maleodorante. Il quadro cutaneo, riferito intensamente doloroso, causava importante limitazione alla deambulazione. La paziente era in trattamento polifarmacologico per cardiopatia ischemico-ipertensiva cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva. La paziente, dedita alla cura dell'orto e all'allevamento di animali da cortile (pollame e conigli), non riferiva fattori causali e/o di rischio per le lesioni cutanee; in particolare non emergeva alcun evento traumatico locale. L'esame obiettivo generale non evidenziava reperti degni di nota; la paziente, apiretica, non presentava coinvolgimento linfonodale.

Gli accertamenti ematochimici hanno evidenziato lieve leucocitosi (11.55×10^3) con neutrofilia (81,9%), aumento degli indici di flogosi (VES 1^a h: 60, PCR: 5,8 mg/dl) e positività per il fattore reumatoide (22,2 UI/ml); nella norma i parametri immunitari, negativa la ricerca di HIV. L'esame istologico da biopsia cutanea di una delle lesioni ulcerative delle gambe ha evidenziato focolai ascessuali dermici con granulociti neutrofili ed eosinofili, stravasi ematici (figura 2a) e vasi dermici profondi con parete ispessita, necrosi fibrinoide e lume parzialmente occluso (2b). L'esame microscopico da tampone cutaneo prelevato

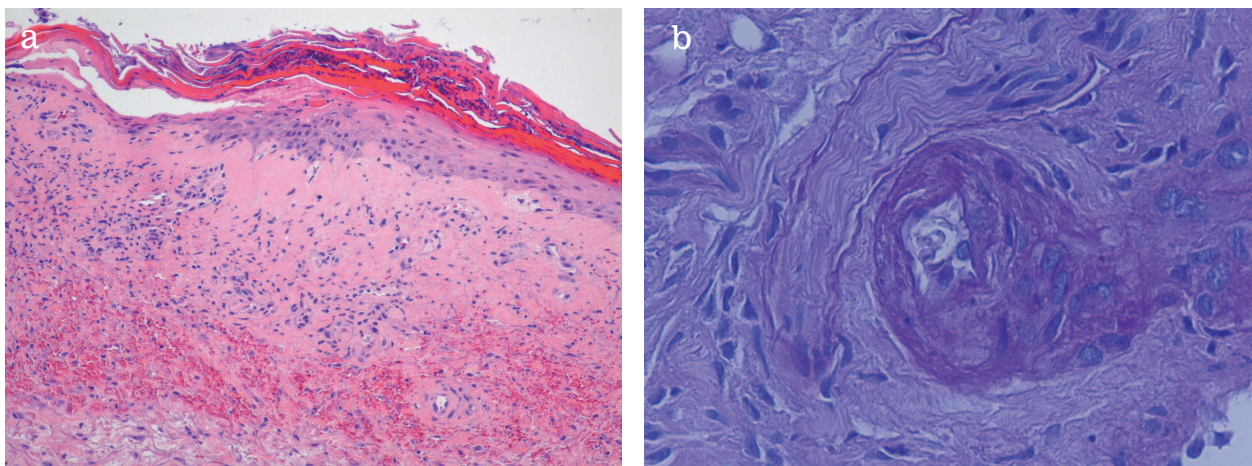


Figura 2 - Focolai ascessuali dermici con stravasi ematici (a) (ematossilina-eosina, 100x); vaso dermico profondo con parete ispessita, necrosi fibrinoide, cellule endoteliali rigonfie e lume parzialmente occluso (b) (PAS, 250x).

dal fondo delle lesioni ulcerative ha consentito di isolare numerosi bacilli Gram negativi che, all'esame colturale, erano identificati come *Mm*.

Sulla base dei dati clinici e di quelli strumentali è stata posta diagnosi di vasculite necrotizzante a tipo ectima gangrenoso da *Mm*. L'escarectomia e la terapia antibiotica mirata con ciprofloxacina (500 mg os x 2/dì) e ceftriaxone (1g im x 3/dì) per 15 giorni hanno determinato marcata e rapida riduzione delle dimensioni e della profondità delle lesioni ulcerative, così come dell'edema flogistico delle gambe. Le medicazioni idrocolloidali sono state prolungate per altre 3 settimane, con risoluzione completa del quadro clinico. Al 5° mese di follow up l'obiettività cutanea si manteneva negativa, con esiti cicatriziali minimi (figura 1b).

Discussione

Mm è raramente responsabile di patologia umana, nonostante la sua diffusione ubiquitaria². Tuttavia, recentemente è stato ipotizzato che le infezioni causate da tale microrganismo siano sottostimate per la difficoltà, da parte di molti laboratori, di identificare microrganismi di più rara osservazione, come *Mm*¹.

Per quanto riguarda le manifestazioni cutanee osservate nella nostra paziente, un analogo quadro clinico è stato descritto in altri due casi pubblicati^{7,8} ed indicato come "ecthyma gangrenosum-like". Con tale deno-

minazione si indica un quadro clinico analogo a quello indotto da *Pseudomonas aeruginosa*, ma causato anche da microrganismi diversi quali *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mucor*, *Aspergillus fumigatus*, *Escherichia coli*, *Fusarium*, *Scytalidium dimidiatum*, *Vibrio vulnificus*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia* e *Mm*⁸. Si tratta di una rara vasculite necrotizzante che colpisce per lo più soggetti immunocompromessi o debilitati con disordini emolinfoproliferativi o altre neoplasie maligne ematologiche, immunodeficienza congenita e acquisita (HIV-relata, farmacoindotta), neutropenia e ustioni gravi; più raramente possono essere coinvolti soggetti immunocompetenti. Le lesioni, per lo più localizzate alle estremità e in regione gluteo-perianale, sono inizialmente eritemato-edematose, singole o multiple, asintomatiche, rapidamente sormontate da vescico-bolle emorragiche che evolvono in ulcere ricoperte da escare bruno-grigiastre e circondate da aloni eritematosi.

Gli aspetti istopatologici delle ulcere a tipo ectima gangrenoso da *Mm* sono quelli tipici di ectima gangrenoso, ovvero necrosi epidermica con infarcimento emorragico ed infiltrato infiammatorio dermico con granulociti neutrofili, eosinofili ed istiociti. In rari casi è possibile identificare la presenza di bacilli a livello dei vasi del derma, con localizzazione elettiva alle tonache media ed avventizia, senza coinvolgimento dell'intima e del lume^{7,8}.

La patogenesi delle ulcere a tipo ectima

gangrenoso da *Mm* non è del tutto chiara. In relazione alla risposta immune dell'ospite, è descritta una forma associata a batteriemia ed una forma cutanea isolata. Nel primo caso le manifestazioni cutanee rappresentano la disseminazione ematogena del batterio alla cute; le lesioni sono multiple e spesso associate a immunodepressione. La forma cutanea isolata, invece, è espressione di inoculo diretto del microrganismo a livello del sito di lesione, spesso in seguito a traumatismo locale e in soggetti immunocompetenti. Il caso da noi descritto, pertanto, è inusuale in quanto la nostra paziente, pur presentando lesioni multiple localizzate, non mostrava batteriemia ed era immunocompetente; inoltre, non era anamnesticamente presente il dato di un pregresso trauma degli arti inferiori.

La diagnosi si basa sull'isolamento colturale da tessuti infetti: *Mm* cresce rapidamente nei comuni terreni di coltura per *Enterobacteriaceae* e le sottospecie sono identificabili sulla base del criterio biochimico della fermentazione di trealosio.

La precocità della diagnosi e l'appropriatezza della antibiotico-terapia sistemica sono indispensabili per la corretta terapia, sia nella forma ad esclusivo coinvolgimento cutaneo che in quella associata a batteriemia¹. *Mm*, come molti altri batteri Gram-negativi appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*, ha sviluppato nel tempo la capacità di indurre resistenza a molti antibiotici, soprattutto beta-lattamici ma anche macrolidi, lincosamidi, glicopeptidi, fosfomicina, acido fusidico e colistina⁹. Gli antimicrobici più efficaci sono aztreonam, aminoglicosidi, carbossi- e ureidopenicilline, cefalosporine

di III e IV generazione, carbapenemi, chinolonici, cotrimossazolo e cloramfenicolo. Tuttavia, per evitare che *Mm* possa acquisire resistenza ai singoli antibiotici suggeriti in prima istanza dall'antibiogramma (soprattutto cefalosporine)¹⁰, è consigliabile una terapia combinata con antibiotici di classe diversa, quali cefalosporine di III generazione e chinolonici^{9,10}, come nel caso da noi descritto.

Bibliografia

1. Falagas ME, Kavvadia PK, Mantadakis E, et al. *Morganella morganii* infections in a general tertiary hospital. *J Infect* 2006; 34: 315.
2. Mohr C, Frances W, Brenner J, et al. Classification, identification and clinical significance of *Proteus*, *Providencia* and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 534.
3. Cox CE. Aztreonam therapy for complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl 4): 767.
4. Jorge MT, Ribeiro LA, da Silva ML, et al. Microbiological studies of abscesses complicating Bothrops snakebite in humans: a prospective study. *Toxicon* 1994; 32: 743.
5. Kim BN, Kim NJ, Kim MN, et al. Bacteraemia due to tribe Proteeae: a review of 132 cases during a decade (1991–2000). *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 98.
6. Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka E, et al. Fatal neonatal sepsis caused by vertical transmission of *Morganella morganii*: report of one case. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1201.
7. Lobo I, Pinto A, Ferreira M, et al. Non-pseudomonal ecthyma gangrenosum present in diclofenac-induced agranulocytosis. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 350.
8. Del Pozo J, Garcia-Silva J, Almagro M, et al. Ecthyma gangrenosum-like eruption associated with *Morganella morganii* infection. *Br J Dermatol* 1998; 139: 520.
9. Choi SH, Lee JE, Park SJ, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing AmpC-lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 995.
10. Zalas-Wiecek P, Michalska A, Sielska B, et al. Antimicrobial sensitive of *Morganella morganii*. *Med Dosw Microbiol* 2011; 63: 155.

Efficacia e sicurezza dell'acido ialuronico in dermocosmesi: il "caso" Viscoderm®

Gianfranco Tajana¹, Leonardo Bianchi², Vittoria Iorio¹ e Paolo Lisi²

Riassunto. I filler a base di acido ialuronico utilizzati in dermocosmesi, nonostante il continuo perfezionamento delle tecnologie di produzione e di purificazione, continuano ad essere causa di effetti avversi. Tra quelli non immunomediati, i più comuni sono legati alle reazioni in sede d'inoculo, in parte causati da errori nella metodica di esecuzione del trattamento. Pur non esistendo differenze nella composizione chimica dell'acido ialuronico tra i vari tessuti, né tra le diverse specie, sono stati descritti casi di reazioni avverse immunomediate; tra queste, la più frequente è la comparsa di granulomi da corpo estraneo. Tuttora non è chiaro se a provocare queste reazioni siano la molecola di acido ialuronico in sé, la presenza d'impurità derivanti dai processi di produzione oppure i prodotti della degradazione della molecola. Viscoderm® è un acido ialuronico prodotto per via fermentativa da streptococco. Negli anni 2006-2011 è stato predisposto un monitoraggio finalizzato a intercettare eventuali reazioni avverse al trattamento non riportate in scheda tecnica, condotto in 4 nazioni della Comunità europea (Italia, Gran Bretagna, Germania, Francia), sottoponendo i pazienti ad un follow up di 6 anni. Non sono stati segnalati effetti indesiderati non previsti dalla scheda tecnica.

Parole chiave: acido ialuronico, dermocosmesi, effetti avversi, Viscoderm®.

Summary. *Efficacy and safety of hyaluronic acid in dermocosmesis: the Viscoderm® "case".* Despite a constant improvement in manufacturing and purification technologies, hyaluronic acid dermal fillers continue to be the cause of adverse effects. The injection site reactions are the most frequent not immune-mediated side effect. They are often related to technical mistakes during the treatment. Although there are not differences in hyaluronic acid chemical composition among various tissues or species, some cases of immune-mediated adverse reactions have been reported. The most common is the appearance of foreign body granulomas. It is still unclear if these reactions are due to the hyaluronic acid molecule itself, to the presence of impurities resulting from production processes, or to degradation products of the hyaluronic acid molecule. Viscoderm® is a hyaluronic acid produced by fermentation from *streptococcus*. In the years 2006-2011 it was created a monitoring system designed to detect any adverse reaction due to the treatment with Viscoderm® that was not reported in the product data sheet. It was performed in 4 european countries (Italy, Great Britain, Germany, France), submitting patients to a 6-years follow up. There have been not reported side effects not listed in the data sheet.

Key words: ialuronic acid, dermocosmesis, side effects, Viscoderm®.

L'archeologia della cosmesi: ontogenesi dei filler

Nel secondo capitolo del trattato Al-Tasrif dell'anno 1000, il medico arabo-ispánico Al-Zahrawi¹ descrive "primitive siringhe" impiegate per iniettare nel viso "sostanze ringiovanenti". Dopo questo documento, che costituisce l'archeologia della chirurgia plastica, descrizioni particolareggiate di trattamenti

infiltrativi delle imperfezioni del viso risalgono alla fine del 1800.

La paraffina, il primo "proto-filler" utilizzato e rapidamente abbandonato a seguito della comparsa di estesi granulomi e delle frequenti embolizzazioni che determinava, veniva negli anni successivi sostituita dal silicone.

Nel 1981 la Food and Drug Administration approvava il primo filler iniettabile, il collagene bovino, nella lipodistrofia e nel ringiovanimen-

¹Dipartimento Scienze farmaceutiche e biomediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno.

²Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università di Perugia.

Prof. Gianfranco Tajana, Dipartimento di Scienze farmaceutiche e biomediche, Università degli studi di Salerno, Via Ponte Don Melillo, 84084 Fisciano (SA) (e-mail: gtajana@unisa.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 13 settembre 2011.

to del viso e, nel 2003, il primo filler a base di acido ialuronico. Iniziava quella che è stata definita la “filler revolution”². Attualmente i filler di acido ialuronico validati sono più di venti, ma sono oltre centosessanta quelli a diversa composizione disponibili in commercio^{3,4}. Nel 2008, secondo i dati dell’American Society of Aesthetic Plastic Surgery, solo negli Stati Uniti d’America sono stati utilizzati più di 5 milioni di cosmetici iniettabili; di questi, l’85% era a base di acido ialuronico o dei suoi derivati⁵.

Questi dati riflettono non solo la sempre maggiore diffusione dell’acido ialuronico nel settore dei filler, ma anche l’acquisizione di sempre maggiori conoscenze sul ruolo dei glicosaminoglicani (GAG) nella fisiologia tissutale ed in numerose condizioni patologiche. Contemporaneamente si è realizzato un importante perfezionamento delle tecnologie di produzione e di purificazione, che ha portato all’ideazione e alla realizzazione di “GAG ingegnerizzati”, con prerogative terapeutiche nuove. Attualmente la GAG-terapia, che prevede l’impiego dell’acido ialuronico da solo o in associazione con altri GAG (ad esempio, condroitinsolfato), occupa un posto importante in contesti terapeutici diversi, che vanno dalle patologie degenerative articolari, all’oculistica, all’urologia. Le aziende farmaceutiche, accanto ad un accurato controllo della produzione dei GAG (estrattivi, fermentativi, di sintesi, ingegnerizzati), hanno predisposto una rete di controllo per monitorare e rilevare i potenziali effetti secondari che potrebbero prodursi in relazione all’utilizzo di queste procedure.

Scopo di questa rassegna è quello di analizzare le metodologie che consentono una valutazione dell’efficacia cosmetologica dei filler (e dell’acido ialuronico in particolare) nel trattamento delle imperfezioni del viso e una definizione dei criteri di sicurezza nell’impiego dell’acido ialuronico, utilizzando come modello quello predisposto da un’azienda leader nel settore.

La pratica filler

La pratica filler consiste nell’iniettare, direttamente nelle zone del viso che presentano “depressioni” strutturali, una quantità definita di materiali semiliquidi a densità differente, selezionati a seconda delle caratteristiche

dell’area da trattare, per ottenere un riempimento o un aumento di volume. La profondità dell’iniezione ed il tipo d’iniettabile utilizzato condizionano la qualità e la durata dell’intervento. E’ possibile così trattare sia rughe superficiali che profonde.

Il materiale di riempimento colma l’avvalimento dermico per un periodo di tempo che varia da 3 a 6 mesi, con risultati temporanei, semipermanenti o permanenti. L’iniezione viene generalmente eseguita utilizzando siringhe a gauge variabile in relazione alla densità ed alla visco-elasticità del filler da iniettare.

I criteri che guidano la scelta del filler da utilizzare sono stati recentemente analizzati e valutati in una dettagliata monografia⁶. Al momento è disponibile un’ampia gamma di filler, con proprietà plastiche e reologiche variabili, a composizione molecolare differente, a base di collagene (umano, bovino, porcino) o di altri materiali (idroassiatite, polimetilmetacrilato, idrocolloidi, alginati, idrogel, poliuretani, acidi polilattici e glicolici, chitosani, proteine, peptidi, pectine, short interfering RNAs). E’ così possibile scegliere il filler che meglio si adatta alle caratteristiche estetiche della cute ed alle condizioni cliniche del soggetto da trattare.

Tra i potenziali filler, quelli a base di acido ialuronico sono i più utilizzati, per la loro maneggevolezza, per gli standard d’efficacia e, soprattutto, per la loro elevata sicurezza e per la bassa incidenza di effetti indesiderati⁷. L’acido ialuronico è ritenuto attualmente il gold standard nel trattamento delle imperfezioni del viso⁸.

Filler a base di ialuronato

L’acido ialuronico, una volta iniettato nella cute, è riassorbito in un periodo di tempo variabile da 2 mesi a un anno. Queste differenze nella cinetica di riassorbimento consentono di classificare i filler di acido ialuronico in tre classi: i filler a rapido riassorbimento sono degradati in 2-3 mesi (Juvelift[®], Juvederm 18[®], Hylaform fineline[®], Restilane touch[®]), quelli a medio riassorbimento in 5-6 mesi (Juvederm 24[®], Juvederm 30[®], Juvederm 24 HV[®], Juvederm 30 HV[®], Hylaform[®], Hylaform Plus[®], Perlane[®], Restylane[®], Rofilan[®]) e quelli a lento riassorbimento in circa un anno (Restylane Sub Q[®], Puragen[®]). Questa diversa riassorbibilità è riconducibile, oltre che alle caratteristiche molecolari dell’acido

ialuronico (peso, reticolazione intrinseca alla molecola), al fenotipo cutaneo, all'età e al sistema ialuronidasi del paziente.

Uno dei vantaggi nell'utilizzazione dell'acido ialuronico, al contrario degli altri filler, è la possibilità di modulare il suo impianto grazie all'impiego estemporaneo di ialuronidasi. Questo enzima può essere utilizzato per piccoli ritocchi o per eliminare eccessi di ialuronato iniettati, cosa che non può essere ottenuta usando filler semipermanenti o permanenti⁹. Merita di essere ricordato, infine, che l'uso di ialuronici NASHA (Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid) a elevato peso molecolare (>10.000.000 Da; Restylane®, Q-Med AB®, Uppsala, Sweden) può determinare un rilascio eccessivo di acido ialuronico che può essere ridimensionato enzimaticamente utilizzando piccole dosi (da 5 a 10 U) di ialuronidasi. E' quanto è stato necessario fare nell'11% di un gruppo di 244 trattamenti con acido ialuronico gel (Restylane®). Anche se l'89% dei pazienti si è dichiarato soddisfatto, sono stati osservati lividi di piccole dimensioni nel 10% dei casi, una lieve discromia nel 7% e si sono verificati modesti versamenti intradermici nel 15% dei soggetti¹⁰.

I progressi nella pratica filler hanno generato numerose linee guida, tra le quali molto dettagliate sono quelle della Task force della Società Indiana di Dermatologia per i filler dermici¹¹.

Valutazione dell'efficacia

I dati relativi all'efficacia sono in gran parte ricavati dalla valutazione estetica del trattamento mini-invasivo, quale quello riempitivo di specifiche regioni del viso (pieghe naso-labiali, labbra). Nella sperimentazione clinica l'obiettivo primario è generalmente rappresentato dalle variazioni dell'aspetto delle rughe, valutato basalmente e dopo 6 mesi, mediante documentazione fotografica digitale e l'uso di apposite scale, da due dermatologi separatamente.

Il trattamento con un acido ialuronico è in grado di modificare, in maniera soddisfacente, non solo l'area trattata, ma anche la storia naturale di eventuali patologie di confine associate. E' il caso di un epiblepharon con complicanze corneali in un bambino di pochi mesi, trattato precocemente con un gel di acido ialuronico

(Juvederm Ultra®)¹².

Una dimostrazione dell'efficacia è direttamente correlata all'alta idrofilicità dello ialuronato che innalza i livelli d'idratazione cutanea, che possono essere analizzati e quantificati attraverso la risonanza magnetica e l'ecografia¹³. In questo modo è stato possibile correlare le modifiche indotte dal trattamento con acido ialuronico alle variazioni significative dell'elasticità e alla progressiva involuzione delle rughe¹⁴, così come quantizzare la durata dell'effetto nel tempo¹⁵.

Valutazione della sicurezza

In linea puramente teorica parlare di sicurezza dell'acido ialuronico è un ossimoro, in quanto in base alle sue caratteristiche biologiche lo ialuronato è di fatto ritenuto un vero e proprio "filler naturale" (Filler Theory), dotato di capacità riparative. In particolare, se iniettato ricreando le condizioni biofisiche del microambiente dermico secondo uno specifico algoritmo di rilascio gestito da un computer (AirGent Perfaction; Rehovot, Israel), si amplificano le sue capacità induttive e riparative, con un incremento significativo e stabile della struttura e della composizione molecolare del derma¹⁶.

L'International Journal of Toxicology nel luglio 2009 ha riportato la relazione finale sulla sicurezza dell'acido ialuronico (ialuronato di potassio e di sodio), redatta da un pannello di esperti della Cosmetic Ingredient. L'impiego di acidi ialuronici (estrattivi, fermentativi), alla concentrazione massima del 2%, non ha mostrato alcuna tossicità, acuta e cronica, in svariati modelli animali. L'acido ialuronico, inoltre, non risulta immunogenico, non induce alcun tipo di sensibilizzazione, non risulta genotossico né interferisce con i meccanismi della riproduzione. L'acido ialuronico non ha alcun ruolo causale nella cancerogenesi.

L'utilizzo dell'acido ialuronico in più contesti tissutali (occhio, orecchio, vie respiratorie, apparato urinario, articolazioni) è risultato privo di significative reazioni avverse. Il suo impiego in cosmesi è da considerare sicuro e affidabile¹⁷. Ne è confermata la bassa percentuale di eventi avversi gravi nei 12 mesi successivi al trattamento in studi multicentrici in doppio cieco e randomizzati¹⁸.

Effetti secondari al trattamento

Gli effetti secondari alla somministrazione di filler a base di acido ialuronico sono descritti come “minimi e trascurabili” in relazione all’elevato numero d’infiltrazioni praticate nel mondo¹⁹; la maggior parte di questi, inoltre, sono lievi e di breve durata²⁰.

Tra gli effetti avversi non immunomediati, i più comuni sono senza dubbio quelli legati alle reazioni in sede d’inoculo, quali eritema, edema, prurito e dolore; questi tendono a regredire spontaneamente nell’arco di poche ore o, al massimo, alcuni giorni, senza conseguenze²¹. Può verificarsi anche la formazione di ecchimosi superficiali, conseguenza della rottura traumatica di capillari dermici e dell’azione anticoagulante dell’acido ialuronico, il quale presenta alcune analogie strutturali con l’eparina²². Naturalmente questi effetti possono essere in parte causati da errori nella metodica d’esecuzione del trattamento estetico. Analogamente, il posizionamento troppo superficiale del filler o una distribuzione inadeguata dello stesso possono determinare la rapida formazione di papule o noduli rilevati, biancastri²³, cicatrici ipertrofiche²⁴ o la comparsa di piccole aree discromiche, sotto forma di sferette o strie bluastre, dovute all’organizzazione dell’acido ialuronico in particelle micellari (effetto Tyndall)²⁵.

Piuttosto rare sono le infezioni in sede d’inoculo, tra le quali ricordiamo quelle da riattivazione di herpes simplex virus e quelle batteriche, in genere da Gram +, che possono portare alla formazione di ascessi²³. Sono stati segnalati casi d’infezione da micobatteri atipici, quali *Mycobacterium chelonae*²⁶, *fortuitum* o *abscessus*²⁷, anche se in nessun caso è stato chiarito se il microrganismo avesse contaminato la fiala durante il processo di produzione o se fosse stato inoculato durante la procedura d’iniezione.

La compressione meccanica di vasi o l’inoculazione intravasale dell’acido ialuronico, con conseguente embolizzazione, possono portare a necrosi tessutale. In caso d’iniezioni nella zona della glabella, notoriamente povera di circoli collaterali, la compromissione vascolare può causare cecità. Analogamente l’iniezione della sostanza nei pressi di terminazioni nervose può determinare compressione delle stesse, con conseguente paresi²⁵.

Sono infine descritti casi di sarcoidosi su cicatrice²⁸, granulomi sarcoidei²⁹, ascessi asettici³⁰ e scleromixedema generalizzato³¹.

Numerosi effetti secondari al trattamento con acido ialuronico sono conseguenza di un inappropriato utilizzo dello stesso, a causa di errori da parte dell’operatore o di un impiego off-label del prodotto. La pratica off-label, in dermocosmesi, sta registrando un incremento annuo vertiginoso, stimato intorno al 35%³². Il dilagare del fenomeno ha portato alla definizione di linee guida (Legal guidelines in aesthetic dermatology), che tracciano l’identikit dell’infiltratore “ideale”. Questo deve aver effettuato un training adeguato, in un centro di riferimento con casistiche ampie e consolidate, ed acquisito certificazioni che riportino l’apprendimento delle singole pratiche, oltre a possedere conoscenza dell’anatomia e dell’ultrastruttura del distretto in cui va ad iniettare il filler. Le linee guida delineano, inoltre, il percorso formativo che il medico deve fare, insieme al paziente, per raggiungere un consenso informato documentato e certificato. Il medico dovrà evidenziare le valutazioni estetiche che indicano l’intervento e i risultati attesi, illustrare in maniera dettagliata le procedure, oltre a far presente i possibili effetti secondari previsti, sia subito dopo l’intervento che nei giorni o settimane successivi, predisponendo i rimedi opportuni³³.

Per quanto riguarda la tipologia dell’acido ialuronico nell’indurre effetti secondari al trattamento, una metanalisi³⁴ sembra escludere una superiorità degli ialuronici fermentativi sugli estrattivi e viceversa. Anche il tipo di reazioni avverse sono sovrapponibili.

Immunogenicità dell’acido ialuronico

L’acido ialuronico è una molecola ubiquitaria, essendo uno dei componenti della matrice extracellulare del derma e quindi presente praticamente in tutti i distretti del corpo umano. Non esistono, inoltre, differenze nella composizione chimica della molecola tra i vari tessuti, né tra le diverse specie, per cui in teoria non dovrebbero esserci rischi di reazioni allergiche dopo iniezione intradermica di acido ialuronico esogeno³⁵.

Nonostante ciò, sono stati descritti in letteratura casi di reazioni avverse, verosimilmente immunomediata, conseguenti all’utilizzo di fil-

ler a base di acido ialuronico. Tra queste la più comune è senza dubbio l'insorgenza, a qualche settimana dall'applicazione, di granulomi da corpo estraneo, caratterizzati istologicamente dalla presenza di cellule giganti multinucleate, che circondano materiale extracellulare amorfo e basofilo, e di occasionali granulociti eosinofili²³. Sempre nell'ambito delle reazioni ritardate è descritto un caso di orticaria-vasculite recidivante, conseguente all'applicazione di filler a base di acido ialuronico³⁶. Sono inoltre riportate reazioni immediate, come angioedema³⁷.

Le cause e i meccanismi che portano a queste reazioni sono piuttosto incerti e discussi. Secondo alcuni Autori³⁸, infatti, non sarebbe tanto la molecola di acido ialuronico in sé a provocare le reazioni immunomediate, quanto la presenza di impurità derivanti dai processi di produzione, quali tracce di proteine o DNA batterico. In merito ai meccanismi patogenetici, ancora non definiti, sembra che alcuni preparati, forse a causa della presenza di contaminanti (e in particolare di acidi nucleici), stimolino i monociti a secernere interleuchina (IL) 12 e tumor necrosis factor alfa, con conseguente risposta infiammatoria³⁹.

Un'altra ipotesi è che possano essere i prodotti della degradazione della molecola a indurre la risposta del sistema immune. Dalla degradazione dell'acido ialuronico, infatti, si originano numerose molecole biologicamente attive, capaci d'interagire con popolazioni cellulari preposte al controllo immunitario. Utilizzando uno specifico gene chip microarray si è potuta valutare la risposta delle cellule endoteliali a vari frammenti molecolari generati dalla degradazione dell'acido ialuronico, registrando un incremento nella sintesi di citochine, quali IL8, correlate con l'angiogenesi e l'attività delle cellule di Langerhans, con conseguente stimolo della maturazione e della migrazione di queste ultime; in questo processo sembrerebbe avere un ruolo chiave il toll-like receptor 4⁴⁰. Micheels⁴¹ ha rilevato la presenza di anticorpi anti-acido ialuronico, sia di classe immunoglobulinica G che E, in pazienti con reazioni avverse ai filler. Negli stessi pazienti sono state rilevate reazioni positive al test intradermico con acido ialuronico digerito.

La possibilità di una reazione immunomediata all'acido ialuronico come tale è stata ricercata anche da altri autori. Lowe *et al*⁴²

hanno sottoposto a test intradermico con acido ialuronico 5 pazienti che avevano presentato reazioni cutanee dopo inoculazione di filler, rilevando reazioni positive ritardate (8 settimane circa) in 4 di questi. Risultati parzialmente discordanti sono emersi da un'indagine effettuata da Hamilton *et al*⁴³ su 433 pazienti sottoposti a impianto di due diversi filler. In questi sono state riscontrate IgG anti-acido ialuronico prima dell'esecuzione del trattamento estetico nel 7,8% dei casi; in un soggetto si è assistito alla produzione di IgG solo dopo 24 settimane dall'iniezione di acido ialuronico. In nessuno dei pazienti IgG-positivi, tuttavia, si sono verificate reazioni avverse clinicamente evidenti dopo l'inoculazione del filler. Nello stesso gruppo, inoltre, non sono stati rilevati anticorpi circolanti anti-acido ialuronico di classe IgE, né reazioni positive al test intradermico con il filler come tale, facendo ipotizzare che la molecola difficilmente possa indurre reazioni immunomediate.

E' stato dimostrato che il quantitativo di molecole contaminanti presenti nei preparati può variare notevolmente, modificando il rischio di reazioni avverse⁴⁴. In conclusione, la reattività immunitaria non sembra costituire un problema generale dell'acido ialuronico, ma piuttosto una problematica limitata ad alcune preparazioni e al loro sistema di sintesi, purificazione e stabilizzazione⁴⁵⁻⁴⁷.

Il "caso" Viscoderm®

Esiste la difficoltà di definire se gli effetti secondari collegati all'utilizzo dei filler siano da riferire alla capacità dell'operatore, alla reattività individuale del soggetto e/o alla tipologia del filler utilizzato. Nel caso dei filler di acido ialuronico non è da trascurare il possibile ruolo causale di tipologia del filler (estrattivo, fermentativo, ingegnerizzato), modalità iniettive, peso molecolare e concentrazione utilizzata.

Recentemente è stato condotto uno studio sulle segnalazioni di eventi avversi causati dall'uso intradermico di un acido ialuronico (Viscoderm®), utilizzato a concentrazioni differenti, durante un follow up di 6 anni. Viscoderm® è un acido ialuronico di altissima qualità, prodotto dalla IBSA Farmaceutici Italia Srl (Lodi, Italia) secondo procedure GMP (Good Manufacturing Practice) for active substance (EU GMP Part

II), in accordo con le raccomandazioni della World Health Organization. Sintetizzato per via fermentativa da streptococco, è un acido ialuronico in cui la frazione maggioritaria ha un peso molecolare di oltre un milione di Da ($1,4-2,1 \times 10^6$ Da); viene utilizzato come bioristrutturante intradermico in tre concentrazioni differenti (0,8%, 1,6% e 2,0%).

Il servizio di vigilanza della IBSA Farmaceutici Italia Srl ha predisposto, negli anni tra il 2006 e il 2011, un monitoraggio di Viscoderm®, finalizzato a intercettare eventuali reazioni avverse non riportate nella scheda tecnica. Il servizio è stato strutturato in base alle direttive del Ministero della Salute in tema di vigilanza sui dispositivi medici (medical device)⁴⁸⁻⁵¹. Il monitoraggio è stato effettuato in 4 nazioni della Comunità Europea (Italia, Gran Bretagna, Germania, Francia). Il numero di siringhe di ialuronato utilizzate alle varie concentrazioni è riportato nella tabella I. Questi dati consentono di precisare due importanti parametri correlati al trattamento, quali la concentrazione dell'acido ialuronico utilizzato ed il tempo in cui si potrebbero manifestare reazioni secondarie non previste. E' interessante osservare come, nonostante il considerevole numero di trattamenti, non sia pervenuta al servizio monitoraggio della IBSA Farmaceutici Italia Srl alcuna segnalazione di effetti indesiderati non previsti dalla scheda tecnica.

I dati raccolti suggeriscono pure, anche se in maniera indiretta, che le concentrazioni (da 0,8 a 2,0% in 1 ml) non inducono reazioni secondarie non previste nella scheda tecnica e che queste concentrazioni sono compatibili con i sistemi ialuronidasi presenti nel derma e non determinano un riassorbimento anomalo. La mancata segnalazione di reazioni avverse, per di più, assicura che la tecnologia di produzione di Viscoderm® esclude la presenza di fattori che possono attivare reazioni immunoallergiche.

Infine, la finestra temporale utilizzata coincide con i criteri di sicurezza che prevedono un periodo di follow up di 12 mesi¹⁸. In conclusione, riteniamo che i dati relativi a Viscoderm® possano costituire un ulteriore tassello nella definizione dei criteri di sicurezza di un filler a base di acido ialuronico.

Bibliografia

1. Al-Ghazal SK. Al-Zahrawi and plastic surgery. Arab Med J 2002; 2: 16.
2. Wesley NO, Dover JS. The filler revolution: a six-year retrospective. J Drugs Dermatol 2009; 8: 903.
3. Kontis TC, Rivkin A. The history of injectable facial fillers. Facial Plast Surg 2009; 25: 67.
4. Pavicic T. Fillers: an overview. Hautarzt 2009; 60: 233.
5. Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. Facial Plast Surg 2009; 25: 86.
6. Lim AC. The potpourri approach to hyaluronic acid filler injections. Australas J Dermatol 2010; 51: 76.
7. Beer K, Lupo MP. Making the right choices: attaining predictable aesthetic results with dermal fillers. J Drugs Dermatol 2010; 9: 458.
8. Andre P. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. J Cosmet Dermatol 2008; 7: 251.
9. Smith KC. Reversible vs nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations. Dermatol Online J 2008; 14: 3.
10. Goldberg RA, Fiaschetti D. Filling the periorbital hollows with hyaluronic acid gel: initial experience with 244 injections. Ophthal Plast Reconstr Surg 2006; 22: 335.
11. Vedamurthy M. Standard guidelines for the use of dermal fillers. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74: 23.
12. Naik MN, Ali MJ, Das S, et al. Non surgical management of epiblepharon using hyaluronic acid gel. Ophthal Plast Reconstr Surg 2010; 26: 215.
13. Gniadecka M, Quistorff B. Assessment of dermal water by high-frequency ultrasound: comparative studies with nuclear magnetic resonance. Br J Dermatol 1996; 135: 218.
14. Reuther T, Bayrhammer J, Kerscher M. Use of biophysical techniques to evaluate the physiologic effects of injected hyaluronic acid. Hautarzt 2007; 58: 1046.
15. Josse G, Haftek M, Gensanne D, et al. Follow up study of dermal hyaluronic acid injection by high frequency ultrasound and magnetic resonance imaging. J Dermatol Sci 2010; 57: 214.
16. Kobus KF, Dydymski T. Quantitative dermal measurements following treatment with AirGent. Aesthet Surg J 2010; 30: 725.
17. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. Int J Toxicol 2009; 28: 5.
18. Narins RS, Coleman WP 3rd, Rohrich R, et al. 12-month controlled study in the United States of the safety and

Tabella I - Numero di fiale di acido ialuronico (Viscoderm®) vendute tra il 2006 e il 2011.

Anni	Concentrazione di acido ialuronico e No. fiale vendute			No. totale
	0,8%/ml	1,6%/ml	2,0%/ml	
2006	3.756	15.025	6.261	25.042
2007	16.259	65.035	27.098	108.392
2008	15.033	60.133	25.056	100.222
2009	9.576	38.304	15.960	63.840
2010	14.744	58.975	24.573	98.292
2011	11.960	47.840	19.933	79.733
No. totale	71.328	285.312	118.881	475.521

- efficacy of a permanent 2.5% polyacrylamide hydrogel soft-tissue filler. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1819.
19. Pomarède N. Hyaluronic acid injection. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 6: 287.
 20. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Dermal fillers: types, indications, and complications. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 381.
 21. Pollack S. Some new injectable dermal filler materials: Hyalafarm®, Restylane®, and Artecoll®. *J Cutan Med Surg* 1999; 3 (suppl 4): 27.
 22. Barbucci R, Lamponi S, Magnani A, et al. The influence of molecular weight on the biological activity of heparin like sulphated hyaluronic acids. *Biomaterials* 1998; 19: 801.
 23. Requena L, Requena C, Christensen L, et al. Adverse reaction to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1.
 24. Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg* 2008; 34: 92.
 25. Junkins-Hopkins JM. Filler complications. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 703.
 26. Pope J Jr, Sternberg P Jr, Mclane NJ, et al. Mycobacterium chelonae scleral abscess after removal of a scleral buckle. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 557.
 27. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1616.
 28. Dal Sacco D, Cozzani E, Parodi A, et al. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol* 2005; 44: 411.
 29. Descamps V, Landry J, Frances C, et al. Facial cosmetic filler injections as possible target for systemic sarcoidosis in patients treated with interferon for chronic hepatitis C: two cases. *Dermatology* 2008; 217: 81.
 30. Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane® (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000; 28: 359.
 31. Rongioletti F, Cattarini G, Sottofattori E, et al. Granulomatous reaction after intradermal injections of hyaluronic acid gel. *Arch Dermatol* 2003; 139: 815.
 32. Goldberg DJ. Legal ramifications of off-label filler use. *Clin Plast Surg* 2006; 33: 597.
 33. Beylot C. Legal guidelines in esthetic dermatology. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136 (Suppl 6): 386.
 34. Clark CP 3rd. Animal-based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120 (suppl 6): 27.
 35. Larsen N, Pollack CT, Reiner K, et al. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 1129.
 36. Alijota-Reig J. Vasculitis related to non-animal hyaluronic acid skin filler injection. *Dermatol Surg* 2010; 36: 272.
 37. Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg* 2005; 31: 577.
 38. Pinheiro MV, Bagatin E, Hassun KM, et al. Adverse effect of soft tissue augmentation with hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 184.
 39. Filion MC, Phillips NC. Pro-inflammatory activity of contaminating DNA in hyaluronic acid preparations. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 555.
 40. Taylor KR, Trowbridge JM, Rudisill JA, et al. Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *J Biol Chem* 2004; 279: 17079.
 41. Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg* 2001; 27: 185.
 42. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, et al. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 930.
 43. Hamilton RG, Strobos J, Adkinson NF Jr. Immunogenicity studies of cosmetically administered nonanimal-stabilized hyaluronic acid particles. *Dermatol Surg* 2007; 33 (suppl 2): 176.
 44. Manna F, Dentin M, Desideri P, et al. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hyalafarm from roste combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 183.
 45. Klein AW. Hypersensitivity reactions to injectable hyaluronic acid: reality or fantasy? *Dermatol Surg* 2005; 31: 577.
 46. Klein AW. Letter to the editor: re: hypersensitivity reactions to injectable hyaluronic acid: reality or fantasy? *Dermatol Surg* 2005; 31: 1745.
 47. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 1110.
 48. Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n.46: Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. Suppl. Ord. n. 49/L alla GU n. 54 del 6 marzo 1997.
 49. Circolare del Ministero della Salute del 27 luglio 2004: "Vigilanza sugli incidenti con dispositivi medici".
 50. Decreto legislativo 15 novembre 2005. Approvazione dei modelli di schede di segnalazioni di incidenti o mancati incidenti, che coinvolgono dispositivi medici-diagnostici in vitro. GU n. 274 del 24 novembre 2005.
 51. Linea guida MEDDEV 2,12-1 Revisione 5 dell'aprile 2007. Linea guida su Sistema di vigilanza dei dispositivi medici. European Commission DG Enterprise, and industry-Directorate F, Consumer Good-Unit-3 Cosmetic and Medical service.

L'eritromicina topica nella terapia della dermatite atopica

Claudio Lembo¹, Cataldo Patrino¹, Chiara De Leonibus², Luigia Panariello¹,
Serena Lembo¹ e Fabio Ayala¹

Riassunto. *Staphylococcus aureus* (SA) sembra giocare un ruolo importante nella patogenesi e nella espressione clinica della dermatite atopica (DA). Alcuni farmaci con attività antibatterica sono stati pertanto suggeriti per il trattamento della DA. Allo scopo di valutare l'efficacia clinica e la sicurezza di eritromicina (E) per uso topico nel trattamento della dermatite, è stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco ed incrociato utilizzando E 1% unguento (EU) ed il solo veicolo come placebo per 5 settimane. La valutazione clinica è stata praticata ogni 2 settimane con indice SCORAD. Contestualmente è stato valutato il grado di colonizzazione da parte di SA, sia su cute lesionale che non lesionale, nonché, mediante patch test, l'eventuale sensibilizzazione nei confronti dei topici utilizzati. Lo studio è stato completato in 19/38 (50,0%) pazienti. Questi dimostrarono un lieve ma significativo, miglioramento delle condizioni cliniche con l'uso di EU. Anche dopo l'utilizzo di EU, inoltre, la colonizzazione da parte di SA risultava fortemente ridotta su cute lesionale ed azzerata su quella non lesionale. In conclusione, l'impiego di E topica potrebbe essere suggerito nelle fasi più acute della malattia, in associazione con corticosteroidi topici per ridurne il dosaggio, mentre potrebbe essere preso in considerazione come monoterapia nella fase subacuta della dermatite o nel passaggio dai corticosteroidi topici agli emollienti.

Parole chiave: dermatite atopica, eritromicina, *Staphylococcus aureus*, terapia topica.

Summary. *Topical erythromycin in atopic dermatitis. Staphylococcus aureus* (SA) has been shown to play an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis (AD). The density of this bacteria correlates directly with cutaneous inflammation and disease severity in patient with AD. That being stated, the use of antibacterial agents should be effective in the control of this disease. Objective of this study was to evaluate efficacy and safety of erythromycin 1% ointment (EO) monotherapy in AD treatment, compared to vehicle (placebo). We performed a 5 weeks, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on 38 young patients affected with AD. Patients were randomized in 2 groups: group A and group B. All patients underwent the 1st week wash out period from topical and systemic drugs. During the 2nd and 3rd week, group A applied EO and group B applied placebo; conversely, during the 4th and 5th week, group A applied placebo and group B EO. Before the start of the study and at the end of it, SA skin colonization was investigated in lesional and non lesional areas, through skin swabs plated on to blood agar plate. Moreover tolerability and safety of study products was assessed by patch testing. Clinical evaluation was performed by SCORAD index before, during, and at the end of the study. The study was completed by 19/38 (50,0%) patients. We found that EO was able to decrease *Staphylococcus aureus* colonization of 64.0% in lesional skin and 100% in non lesional skin of AD patients. In addition, EO was more effective than vehicle alone in reducing SCORAD index. No contact sensitization occurred in any patient and both EO and placebo were defined safe and well tolerated. Nevertheless, although SA infection was markedly reduced, patients showed moderate improvement of clinical conditions after applying EO compared to placebo (9.2% in group A and 6.2% in group B). This demonstrate that EO alone is not effective enough to induce satisfactory improvement of clinical condition. For this reason, therapeutic use of the antibiotic is reasonable in association with topical corticosteroids, in order to reduce their application in acute phase of AD. On the other hand, EO might be considered as a possible single therapy in the subacute phase of the disease, or as a supplementary agent in the rotational therapy from topical anti-inflammatory drugs to moisturizing.

Key words: atopic dermatitis, erythromycin, *Staphylococcus aureus*, topic therapy.

¹Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Patologia sistematica, ²Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II.

Dr. Claudio Lembo, Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Università di Napoli Federico II, Via Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: lembo.claudio@yahoo.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 6 dicembre 2011.

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una comune dermatite infiammatoria eczematosa con esordio spesso nell'infanzia ed un decorso caratterizzato da remissioni ed esacerbazioni. Il prurito e l'insonnia associati determinano un sensibile peggioramento della qualità di vita nei pazienti affetti e nei loro familiari¹.

L'80-100% dei pazienti affetti da DA presenta colonizzazione cutanea da *Staphylococcus aureus* (SA), contro il 5-30% della popolazione generale^{2,3}. La colonizzazione non è confinata alle sole lesioni eczematose, ma è evidente anche nelle aree di cute sana⁴. Verosimilmente, ciò è dovuto a condizioni di crescita favorevoli per SA presenti nella cute degli atopici.

In vitro lo SA aderisce più rapidamente alla cute non lesionale dei pazienti con DA che alla cute degli individui normali⁵. Inoltre, la ridotta espressione di proteine-barriera⁶ e di peptidi antimicrobici come le β -defensine 2 and 3⁷ determinerebbero danni funzionali della barriera cutanea con compromissione dell'immunità innata cutanea. È stato dimostrato che il grado di colonizzazione da parte di SA correla con l'infiammazione cutanea e la severità della malattia⁸. Ciò potrebbe essere in parte interpretato con la produzione di esotossine inducenti una risposta IgE mediata⁹. D'altra parte, SA possiede attività di superantigene e quindi, potendo più facilmente penetrare la barriera cutanea alterata degli atopici, sarebbe in grado di contribuire alla persistenza e all'esacerbazione dell'infiammazione interagendo direttamente con il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II e la catena β del recettore delle cellule T^{10,11}.

In considerazione di ciò, negli anni sono stati sviluppati diversi studi per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti per l'eradicazione di SA nella terapia della DA. Tali trattamenti si sono spesso dimostrati efficaci nel determinare almeno un parziale miglioramento delle manifestazioni cutanee della DA^{8,12}.

L'eritromicina (E) è un antibiotico della classe dei macrolidi, derivato dallo *Streptomyces erythraeus*, largamente utilizzato nel trattamento delle infezioni da batteri Gram

positivi. Inibendo la subunità 50S ribosomiale, E determina effetto batteriostatico e, ad alte concentrazioni, battericida. È stato inoltre dimostrato un ulteriore effetto antinfiammatorio dovuto a proprietà immunomodulanti, che ne hanno consentito l'uso in dermatosi infiammatorie non infettive come il pemfigoide bolloso¹³. E inoltre, riducendo l'espressione delle molecole di adesione cellulare consentirebbe risparmio di corticosteroidi¹⁴.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di E per uso topico nel trattamento della DA.

Materiali e metodi

È stato realizzato uno studio randomizzato, controllato contro placebo, in doppio cieco ed incrociato. Sono stati, a tale scopo, arruolati 38 giovani pazienti consecutivi, 24 maschi e 14 femmine, di età compresa tra 6 mesi e 14 anni (età media: 4,2 anni), affetti da DA diagnosticata secondo i criteri di Hanifin and Rajka¹⁵.

Non vi era selezione dei pazienti in base al genere, alla localizzazione o alla gravità delle lesioni. I criteri di esclusione erano: terapie sistemiche nelle 2 settimane precedenti, presenza di fenomeni proliferativi maligni, presenza o ricorrenza di infezioni cutanee o altre dermatosi, inabilità a cooperare. In un colloquio preliminare i genitori/tutori dei pazienti erano informati riguardo alle procedure del protocollo di studio e, se accettavano di partecipare, firmavano un consenso informato.

Per lo studio è stata utilizzato E unguento 1% (EU), preparato veicolando eritromicina base (Sigma-Aldrich S.r.l., Milano) all'1% in vaselina bianca filante (VSB). Il placebo era costituito dalla sola VSB. Entrambi i prodotti, EU e VSB, erano identici in apparenza e confezione.

La valutazione clinica dei pazienti è stata praticata mediante l'indice di gravità clinica SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)¹⁶.

I pazienti arruolati erano randomizzati in 2 gruppi stratificati per sesso ed età: gruppo A (19 soggetti) e gruppo B (19 soggetti). Durante la prima settimana, dal giorno 0 (G0) al giorno

7 (G7), a tutti i pazienti era richiesto di non usare alcun farmaco topico o sistemico. Durante la seconda e terza settimana, dal giorno 8 (G8) al giorno (G21), il gruppo A applicava EU sull'intera superficie cutanea due volte al giorno mentre il gruppo B applicava VSB con le stesse modalità. Durante la quarta e quinta settimana, dal giorno 22 (G22) al giorno 35 (G35), si invertiva la terapia tra i 2 gruppi: il gruppo A applicava VSB ed il gruppo B EU. Le visite di controllo erano effettuate a G8, G21 e G35. Ogni paziente veniva esaminato sempre dallo stesso medico ad ogni visita.

L'analisi statistica veniva effettuata mediante il test T di Student.

In G0 e in G35 si valutava anche la colonizzazione batterica della cute lesionale e non lesionale mediante esame colturale. Il materiale veniva prelevato dalle zone affette e dalle zone clinicamente indenni strisciando e girando su se stessi i tamponi cutanei 2 volte per almeno 5 secondi e veniva successivamente trasferito su piastre di agar-sangue (Blood Agar Base: Oxoid S.p.A., Rivoltana, Rodano, Milano) che erano messe in incubazione per 24 h a 37°C. Le colonie di SA venivano identificate valutandone la morfologia e testando l'attività delle coagulasi. Inoltre, per dimostrare la tollerabilità e la sicurezza di EU e di VSB, i pazienti erano sottoposti a test epicutanei con gli stessi prodotti in G0 e G35. Il test veniva eseguito usando supporti adesivi (Curatest®: Lhomann & Rauscher, Neuwied, Germania) che venivano applicati su aree sane di cute del dorso e tenuti in sedi mediante cerotto anallergico (Curafix®: Lhomann & Rauscher, Neuwied, Germania). I risultati venivano letti e registrati a 48 e 96 h secondo le linee-guida della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA)¹⁷.

Risultati

Lo studio è stato completato da 19/38 (50,0%) pazienti; i rimanenti abbandonavano il trial per scarsa compliance o inefficacia del trattamento. Undici dei 19 pazienti (57,9%) che completavano lo studio appartenevano al gruppo A ed 8 (42,1%) al gruppo B. Il gruppo A aveva utilizzato EU da G8 a G21 e VSB da G22

a G35; al contrario, il gruppo B aveva utilizzato VSB da G8 a G21 e EU da G22 a G35.

Nessuno dei soggetti riportava alcuna reazione avversa ai prodotti studiati.

La valutazione clinica eseguita mediante indice SCORAD evidenziava miglioramento clinico medio del 9,2% nel gruppo A nelle settimane da G8 a G21 (EU), passando da un valore medio di $47,6 \pm 12$ in G8 ad uno di $43,2 \pm 11,3$ in G21. Nelle successive 2 settimane, dal G21 al G35, si osservava un graduale peggioramento delle condizioni cliniche con valori medi di indice SCORAD pari a $43,2 \pm 11,3$ in G21 e pari a $45,2 \pm 11,1$ in G35 (figura 1).

I pazienti del gruppo B mostravano, durante le settimane da G8 a G21, valori di indice SCORAD che diminuivano passando da un valore medio in G8 di $45,4 \pm 11,4$ ad un valore in G21 di $43,9 \pm 10,6$. Successivamente, dal G21 al G35 (EU), si aveva un ulteriore miglioramento clinico con una riduzione del valore medio dello SCORAD del 6,6%. I valori medi passavano da $43,9 \pm 10,6$ (G21) a $41 \pm 10,5$ (G35) (figura 2).

La valutazione clinica comparata dei 2 gruppi, dal G8 al G35, evidenziava un miglio-

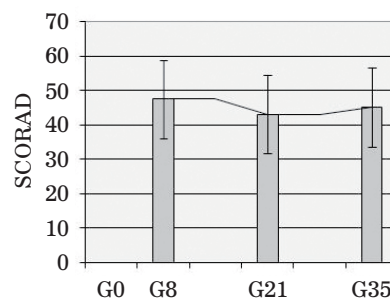


Figura 1 - Valutazione clinica del gruppo A mediante indice SCORAD ai giorni 8, 21 e 35.

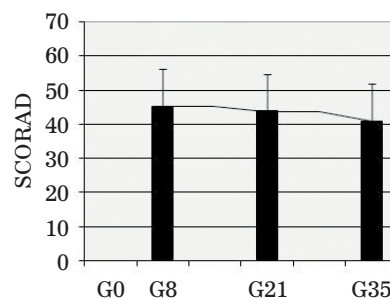


Figura 2 - Valutazione clinica del gruppo B mediante indice SCORAD ai giorni 8, 21 e 35.

ramento complessivo del 5,0% nel gruppo A (da 47,6 a 45,2) e del 9,7% nel gruppo B (da 45,4 a 41,0) (figura 3). Le differenze tra le medie dei valori di indice SCORAD tra i due gruppi e nello stesso gruppo di pazienti calcolati negli stessi periodi risultavano tutte significative ($p < 0,05$).

In 38/38 pazienti (100,0%) dalla cute lesionale e in 10/38 (26,3%) dei pazienti dalla cute non lesionale in G0 veniva isolato SA. Alla fine dello studio (G35) SA veniva isolato dalla cute lesionale in 7/19 (36,8%) pazienti, mentre tutte le colture da cute non lesionale risultavano negative (figura 4).

I patch test praticati sia in G0 che in G35 risultavano negativi in tutti i pazienti.

Discussione

L'alta prevalenza di colonizzazione di SA nella cute lesionale dei pazienti con DA è in accordo con i risultati di altri Autori^{2,3}. Nonostante SA venga di solito classificato

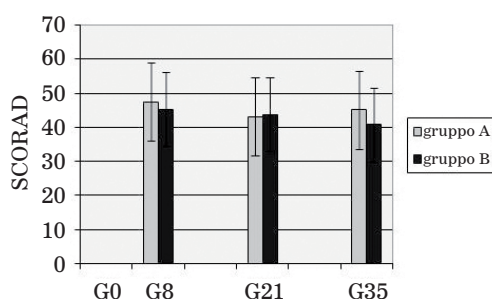


Figura 3 - Valutazione clinica comparata (gruppo A e gruppo B) mediante indice SCORAD ai giorni 8, 21 e 35.

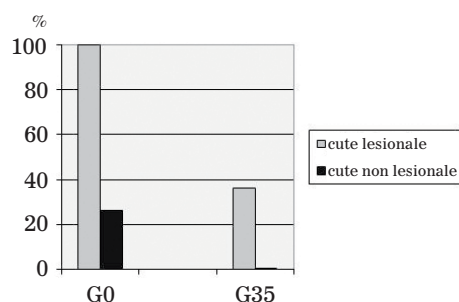


Figura 4 - Percentuale di tamponi cutanei positivi nei confronti di *Staphylococcus aureus* (gruppo A e gruppo B) ai giorni 0 e 35.

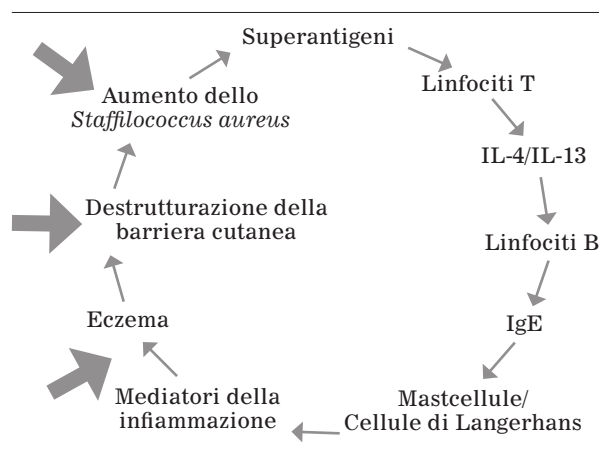


Figura 5 - Possibile ruolo di *Staphylococcus aureus* nella patogenesi della dermatite atopica²¹.

come patogeno transitorio esso può essere considerato come un normale componente in particolare della microflora nasale; si ritiene che circa il 20% della popolazione sia persistentemente colonizzata, il 60% lo sia solo in modo intermittente e che circa il 20% non sia mai stato colonizzato¹⁸. Chiu *et al*¹⁹ hanno dimostrato colonizzazione cutanea e nasale in circa l'85% dei pazienti con DA, suggerendo che la colonizzazione a livello nasale può essere una importante fonte di ricolonizzazione cutanea nei pazienti con DA. Il ruolo di commensale o di patogeno dipende dall'equilibrio tra i fattori di virulenza espressi dal microbo e le difese dell'ospite; tale equilibrio può pertanto essere soggetto a variazioni²⁰. Gli individui affetti da DA presentano importanti difetti a carico della barriera cutanea e compromissione della immunità innata. L'alterata espressione di proteine barriera (come filaggrina, loricrina ed involucrina) a causa di mutazioni geniche²¹ o per l'iperespressione di citochine Th2⁶, determina modifiche della barriera cutanea che diviene così maggiormente suscettibile alla colonizzazione da parte di SA. Le citochine Th2 possono anche sottoregolare l'espressione di peptidi antimicrobici come le β -defensine 2 e 3, con conseguente disfunzione della immunità cutanea innata che risulterà pertanto inefficace nel controllare la proliferazione di SA²². Come conseguenza delle suddette interazioni, nella DA si instaura un circolo vizioso a favore di SA (figura 5).

Diversi Autori^{23,24} hanno dimostrato una maggior efficacia dell'associazione

antibiotico/corticosteroide rispetto al solo corticosteroide nel ridurre l'infiammazione cutanea. Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere che i diversi ceppi di SA producendo superantigeni inibirebbero l'effetto antinfiammatorio dei corticosteroidi²⁵. D'altra parte, i corticosteroidi si sono dimostrati, *in vitro*, altamente efficaci nel sopprimere la proliferazione dei linfociti T stimolati con fitoemoagglutinina, mentre superantigeni come enterotossina stafilococcica B, enterotossina stafilococcica E e tossina da sindrome da shock tossico 1 causerebbero una riduzione significativa della responsività ai corticosteroidi²¹. Queste osservazioni sembrano pertanto suggerire l'impiego clinico delle associazioni corticosteroide-antibiotiche nella DA. D'altra parte, alcuni antibiotici come i macrolidi, inibendo la sintesi proteica, determinerebbero anche la sintesi di superantigeni¹¹.

Acido fusidico, mupirocina, clindamicina, gentamicina, amikacina, eritromicina, retapamulina sono antibiotici topici largamente utilizzati per l'eradicazione di SA. Tutti sono caratterizzati dall'insorgenza di resistenza batterica che può limitarne l'impiego clinico^{26,27}. Nel nostro studio abbiamo rilevato che EU 1% era efficace nel ridurre la colonizzazione di SA nella cute lesionale e non lesionale dei pazienti con DA (figura 4). Inoltre, EU era più efficace del solo veicolo nel ridurre la gravità della DA valutata con indice SCORAD. Ciò potrebbe essere dovuto non solo all'attività diretta batteriostatica, ma anche all'inibizione della produzione di superantigeni stafilococcici e alle proprietà immunomodulanti intrinseche di E che, pertanto, esplicherebbe una parte delle sue attività anche nei casi di SA ad essa resistenti.

Non è stata riscontrata sensibilizzazione da contatto né altri eventi avversi dimostrando un'ottima tollerabilità e sicurezza d'uso di EU.

Le evidenze dei nostri risultati sembrano indicare che EU è più efficace rispetto al veicolo ma, in monoterapia, non lo è abbastanza per migliorare marcatamente le condizioni cliniche. Infatti, l'elevato numero di perdite al follow-up, pari alla metà dei pazienti arruolati, è avvenuto per scarsa efficacia e non per effetti collaterali della terapia; infatti, i

genitori/tutori dei pazienti non hanno voluto continuare la sperimentazione essenzialmente per l'assenza del più sensibile effetto raggiungibile con l'uso dei corticosteroidi topici. Come già suggerito per altri antibiotici, pertanto, potrebbe essere consigliato l'utilizzo di EU in forme moderate di DA, in associazione con i corticosteroidi topici per ridurre il dosaggio.

Bibliografia

1. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 535.
2. Hauser C, Wuethrich B, Matter L, et al. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1985; 170: 35.
3. Matsui K, Nishikawa A, Suto H, et al. Comparative study of Staphylococcus aureus isolated from lesional and nonlesional skin of atopic dermatitis patients. *Microbiol Immunol* 2000; 44: 945.
4. Hare R, Cooke EM. Self contamination of patients with staphylococcal infections. *Br Med J* 1961; 2: 333.
5. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, et al. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 269.
6. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2248.
7. Ong-Peck Y, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151.
8. J.Q. Gong, L. Lin, T. Lin, et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 155: 680.
9. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55: 551.
10. McFadden JP, Noble WC, Camp RD. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 631.
11. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 167.
12. Breuer K, Haussler S, Kapp A, et al. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55.
13. Florez A, Sanchez-Aguilar D, Toribio J. Treatment of generalized bullous pemphigoid with erythromycin and nicotinamide. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 29.
14. Sanz MJ, Nabah YN, Cerdá-Nicolás M, et al. Erythromycin exerts in vivo anti-inflammatory activity downregulating cell adhesion molecule expression. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 190.
15. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44.
16. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology* 1993; 186: 23.
17. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 43.
18. Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal

- carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol* 2001; 9: 605.
19. Chiu LS, Ho MS, Hsu LY, et al. Prevalence and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates colonizing patients with atopic dermatitis and their close contacts in Singapore. *Br J Dermatol* 2009; 160: 965.
 20. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 2008; 158: 442.
 21. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 406.
 22. Leung D. Superantigens, steroid insensitivity and innate immunity in atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 2005; 215: 11.
 23. Leyden JJ, Kligman AM. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 1977; 96: 179.
 24. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, et al. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7: S15.
 25. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, et al. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 782.
 26. Kedzierska A, Kapi ska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1290.
 27. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, et al. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol* 2008; 17: 953.

Dermatologia professionale (a cura di Stefano Francalanci)

Materiali per costruzione e inquinamento indoor: quali gli effetti sulla cute?

Stefano Francalanci e Alice Verdelli

Introduzione

Verso la fine degli anni '70, sulla scia degli studi che hanno fornito le prime conoscenze sull'inquinamento indoor, si è iniziato a prestare attenzione ad una nuova patologia, la cosiddetta sick building syndrome¹. Le persone colpite da tale sindrome lamentavano diversi disturbi durante la permanenza in un dato edificio ("edificio malato"). Tali disturbi, spesso tutt'altro che specifici, interessavano cute, occhi e mucose ed erano solitamente associati a sintomatologia generale (astenia, cefalea, difficoltà di concentrazione). A partire da quel momento numerosi sforzi sono stati effettuati al fine di identificare una possibile causa comune. L'inquinamento dell'ambiente indoor, lavorativo e non, è stato oggetto di numerosi studi, grazie ai quali sono state acquisite un gran numero di conoscenze.

Di recente, in Giappone, l'attenzione è stata focalizzata su una sintomatologia analoga alla sick building syndrome ma correlabile all'ambiente indoor domestico, portando ad un'evoluzione dell'originario concetto: si è iniziato a parlare anche di "casa malata" (sick house syndrome²).

Nella complessità dell'interpretazione di questi disturbi l'inquinamento dell'ambiente confinato da materiali per costruzione può giocare un ruolo non secondario.

I materiali per costruzione

Ad oggi sappiamo che le sostanze potenzialmente dannose per l'organismo nell'ambito indoor derivano non solo dai materiali strutturali ma anche, e forse in maggior misura, dagli isolanti, dai rivestimenti, dalle vernici, dai prodotti per trattamenti di superficie; le "dimensioni" del problema sono dunque cospicue³. E' stato precisato che circa il 30% degli edifici costruiti dagli anni '80 ad oggi nei paesi industrializzati è in grado di arrecare disturbi agli occupanti e che numerosi materiali per l'edilizia sono potenzialmente nocivi⁴.

Nell'ambiente domestico i materiali da costruzione possono determinare la liberazione di inquinanti classificabili in due grandi gruppi: particolati e composti organici volatili. Nella tabella I sono riportati alcuni esempi di composti riscontrabili nell'ambiente indoor.

Particolati

Nell'ambito dei particolati non viene preso in considerazione l'amianto per la scarsa rilevanza delle manifestazioni cutanee a fronte della complessità e importanza della patologia respiratoria ed oncologica che esula da questa nota.

Fibre di vetro

Le fibre di vetro che appartengono alla categoria delle fibre artificiali minerali (assieme alle lane di roccia e di scoria) e si ottengono dalla fusione di miscele a base silicea e successiva trafilatura. Una volta completata la realizzazione, le fibre vengono trattate con sostanze che hanno funzione legante, protettiva e lubrificante (resine fenol-formaldeidiche, urea-formaldeidiche, melamino-formaldeidiche, epossidiche, polivinilacetato, silicone e oli minerali).

Le fibre di vetro, specie nella forma di lana di vetro (ovvero massa di fibre intricata senza ordine tridi-

Tabella I - I più comuni inquinanti ambientali indoor.

Particolati	Amianto Fibre minerali
Composti organici (fibre di vetro)	Aldeidi alifatiche (formaldeide) Composti organici del cloro (PCB, PVC) Terpeni (limonene, pineni) Ftalati Fenoli (pentaclorofenolo, tetrabromobisfenolo A) Diisocianati Trifenilfosfato Radon

Sezione di Dermatologia clinica, allergo-immunologica e infettivologica, Università degli studi di Firenze.

Dr. Stefano Francalanci, U.O. Dermatologia Allergologica, Azienda sanitaria, 50129 Firenze, Piazza dell'Indipendenza 11 (stefano.francalanci@asf.toscana.it).

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

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 27 agosto 2011.

mensionale), hanno campi d'applicazione estremamente vasti. Quelli di particolare interesse in questa sede sono gli isolanti termici ambientali, quelli acustici e quelli per gli impianti di riscaldamento. Gli isolanti in fibre minerali vengono confezionati sotto forma di feltri, materassini o pannelli e trovano applicazione in strutture quali intercapedini, pareti e soffitti.

Le occasioni di esposizione alle fibre di vetro sono dunque rappresentate da: lavori di ristrutturazione che interessano i manufatti, soluzioni di continuo di intercapedini e deterioramento dei manufatti. Queste circostanze, più frequenti in alcuni ambiti professionali (ma non solo), possono realizzare la dispersione nell'ambiente di particelle molto fini (3-9 μ).

Le fibre di vetro tendono a rompersi trasversalmente, dando luogo a numerose fibre più corte ma con lo stesso diametro: l'effetto dannoso delle fibre di vetro sulla cute è direttamente proporzionale al loro diametro (a partire da 5 μ) e inversamente proporzionale alla lunghezza⁵.

Le manifestazioni cliniche a livello cutaneo, conseguenti all'esposizione alle fibre di vetro, comprendono prurito e sensazione di formicolio, chiazze eritematose ed eritemato-papulose, follicolite, escoriazioni, noduli, lesioni eczematose (anche di tipo nummulare)⁶.

Le localizzazioni più frequenti delle lesioni sono a livello di arti inferiori, arti superiori, regione addominale (area della cintura) e tronco, con risparmio del cuoio capelluto e del volto⁷. I meccanismi patogenetici della dermatite da fibre di vetro sono riportati nella tabella II.

Non sono noti dati epidemiologici sulla dermatite da fibre di vetro ma, verosimilmente, la loro sempre più diffusa applicazione negli isolanti e negli impianti di aerazione in edifici pubblici e privati, comporta la possibile esposizione di

popolazioni non professionalmente coinvolte. Si tratta probabilmente di una patologia sottostimata sia perché poco conosciuta sia perché nella maggior parte dei casi i sintomi sono modesti e tendenti a risolversi spontaneamente.

Composti organici volatili

I composti organici volatili (più noti come VOC: Volatile Organic Compounds) includono sostanze chimiche diverse, quali composti aromatici, aldeidi, esteri, clorofluorocarburi, idrofluorocarburi⁸.

Viene definito VOC (art. 28 D.Lgs 152/2006 e smi) qualunque composto organico che abbia a 20°C una pressione di vapore di 0,01 kPa o superiore.

Negli ambienti confinati i VOC possono essere rilasciati da materiali edili, da arredi, da moquette, da mobili, da alcuni tipi di rivestimenti o materiali per la pulizia degli ambienti. Fonti molto importanti sono anche alcune attività umane (come, ad esempio, il fumo di sigaretta), arredi (cucine, forni, etc), strumentazioni da ufficio (fotocopiatrici, stampanti laser). Le concentrazioni sono naturalmente maggiori nelle abitazioni che nell'ambiente esterno, sia in ambiente urbano che rurale.

Formaldeide

La formaldeide (aldeide formica) è un composto organico che a temperatura ambiente si presenta come un gas incolore, altamente reattivo, caratterizzato da un odore acuto e molto penetrante. Ha azione molto irritante su cute e mucose; inoltre, la soluzione acquosa di formaldeide, ovvero la formalina, è notoriamente sensibilizzante per contatto e in grado di determinare dermatiti allergiche da contatto (DAC)⁹.

La formaldeide proviene da varie fonti che sono riportate nella tabella III. La formaldeide viene liberata da questi manufatti in quanto nella loro produzione sono impie-

gate resine formaldeidiche (urea-, melanino-fenol-formaldeide, etc), principalmente ad azione legante. L'emissione di formaldeide viene favorita da aumenti di temperatura e umidità. Risulta dunque maggiore nelle case prefabbricate in virtù dell'uso di materiale di legno sotto forma di compositi¹⁰. La presenza di formaldeide è maggiore nelle case più moderne rispetto a quelle più vecchie, ma non esiste ad oggi uno studio che ne correli la presenza con l'età dell'edificio.

Sulla base del Decreto legge 10 ottobre 2008 (G.U. n. 288; Disposizioni atte a regolamentare l'emissione di aldeide formica da pannelli a base di legno e manufatti con essi realizzati in ambienti di vita e soggiorno) è vietata l'immissione in commercio di tali manufatti se la liberazione di formaldeide è superiore a 0,1 ppm.

Al momento è stato solo ipotizzato che la formaldeide presente nell'ambiente indoor possa essere responsabile di vere DAC di tipo aerotrasmesse.

Composti organici del cloro

Fonti di policlorobifenili (PCB) nelle case sono vernici, lucidanti, sigillanti e, in passato, insetticidi. Studi epidemiologici hanno correlato l'esposizione indoor ai pesticidi al rischio di leucemia infantile e linfomi non-Hodgkin, ma senza una chiara definizione.

Differenti implicazioni riguardano l'esposizione professionale a PCB. Infatti il melanoma cutaneo nei lavoratori esposti a PCB è compreso, assieme ad altre neoplasie, nell'elenco delle malattie professionali per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi dell'art. 139 del DPR 1124/65 (Decreto ministeriale 11 dicembre 2009).

Terpeni

Si generano da materiali edili, pitture murali ma anche da pesticidi, manufatti per uso domestico, arre-

Tabella II - *Meccanismi patogenetici della dermatite da fibre di vetro.*

Meccanismi patogenetici	Manifestazioni cliniche
Microtrauma indotto dalla punta della fibra sull'epidermide (di tipo diretto, indiretto, aiborne)	Dermatite da contatto irritante
Penetrazione in maggiore profondità della fibra	Reazione nodulare da corpo estraneo
Sensibilizzazione da contatto nei confronti delle resine	Dermatite allergica da contatto

Tabella III - *Possibili fonti di esposizione a formaldeide nell'ambiente indoor.*

Pannelli truciolari strutturali e multistrato
Pannelli per isolamento termico
Schiуме espanse
Parquet
Scale in legno
Porte in legno
Collanti
Vernici

di. Inoltre le recenti riformulazioni di prodotti per la pulizia della casa al fine di includere componenti più verdi o di origine vegetale come alfa e beta pinene, alfa terpinolo, geraniolo, beta irisone probabilmente hanno causato un aumento nella concentrazione dei terpeni e alcoli terpenici negli ambienti confinati. L'interazione di queste sostanze con l'ozono presente all'interno di un ambiente confinato, come quello domestico, può portare alla formazione di prodotti di reazione quali metilgliossale, gliossale, glicol aldeide e diacetile. Questi sono dicarbonili ad attività irritante sulla cute, ma in alcuni soggetti sono state riscontrate nel siero immunoglobuline E specifiche per questi prodotti.

Ftalati

Più del 90% degli ftalati prodotti in Europa sono utilizzati per plastificare il polivinil cloruro (PVC) e di questo il 50% circa viene impiegato nell'industria delle costruzioni. Trovano applicazione come rivestimenti di pareti e di tetti, come materiale per pavimentazione e come isolanti per cavi elettrici di uso domestico e industriale¹¹. L'esposizione indoor agli ftalati è stata correlata sia in Giappone che in Bulgaria a peggioramento della sintomatologia asmatica in bambini abitanti in appartamenti con significativa concentrazione di ftalati. Gli addetti professionalmente esposti possono sviluppare una dermatite da contatto irritante (DCI)¹².

Fenoli

Il pentaclorofenolo, gas scarsamente volatile, è impiegato come fungicida per il trattamento del legno, sia di quello per impieghi strutturali, sia di quello per arredi. Ha azione irritante sulla cute e sulle mucose e può indurre acne clorica. Un buon indicatore dell'inquinamento da pentaclorofenolo è il riscontro nell'ambiente di cloroanisoli (2,3,6-

e 2,3,4,6-tetracloroanisolo)¹³.

Tetrabromobisfenolo A

Il tetrabromobisfenolo A è usato come ritardante di fiamma anche in materiali per l'edilizia e può essere liberato nell'ambiente confinato domestico, sebbene la maggiore esposizione sia di tipo professionale (circuiti stampati, produzione di manufatti in plastica). Non è chiaro se la sostanza, sotto forma di VOC, abbia azione lesiva sulla cute (DCI)¹⁴.

Radon

Scoperto da Pierre e Marie Curie, il radon è un gas nobile e radioattivo che si forma dal decadimento del radio, generato a sua volta dal decadimento dell'uranio. Lisotopo più stabile, il ²²²Rn, ha una vita media di 3,8 giorni e viene usato in radioterapia.

Il principale danno per la salute legato all'esposizione al gas (l'unico per il quale si abbiano al momento evidenze epidemiologiche) è un aumento statisticamente significativo del rischio di tumore polmonare. A livello mondiale, il radon è considerato il contaminante radioattivo più pericoloso negli ambienti chiusi.

I suoi prodotti di decadimento, essendo elettricamente carichi, si attaccano al particolato dell'aria e penetrano nel nostro organismo tramite le vie respiratorie continuando a emettere particelle responsabili dell'azione cancerogena.

Il radon si trova naturalmente nel terreno e nelle rocce in quantità variabile. I materiali edili che derivano da rocce vulcaniche (come il tufo) sono sorgenti di radon da non trascurare.

Il gas migra dal suolo e dai materiali da costruzione e penetra all'interno degli edifici attraverso le fessure (anche microscopiche), le connessioni delle pareti al pavimento, i passaggi dei vari impianti.

I livelli di radon sono generalmente maggiori nelle cantine e ai piani bassi. In letteratura non sono rintracciabili segnalazioni circa l'azione di questo gas sulla cute.

Conclusioni

La correlazione tra gli inquinanti chimici presenti nell'ambiente confinato (ed in particolare quelli provenienti da materiali edilizi) e manifestazioni cutanee è al momento meno nota rispetto agli effetti sulle vie respiratorie o all'attività cancerogena di alcuni inquinanti. Mentre è infatti conosciuta da tempo nei suoi aspetti clinici e patogenetici la dermatite da fibre di vetro, poco sappiamo degli effetti dei VOC sulla cute. Di alcuni, come formaldeide, è nota la capacità sensibilizzante (oltre che irritante) per contatto ma in realtà non risultano descritte vere e proprie DAC di tipo aerotrasmesse, legate alla sua liberazione ad esempio da pannelli in legno o altri manufatti. Per altri composti volatili è segnalata la sicura azione irritante su cute e mucose, ma non sono disponibili studi che indichino quale possa essere la concentrazione nell'ambiente indoor sufficiente ad indurre lesioni cutanee. Inoltre bisogna considerare che nei locali di abitazioni o edifici pubblici sono solitamente riscontrabili decine di VOC (ne sono stati individuati oltre 300), con conseguenza di rendere estremamente difficile attribuire una correlazione col singolo inquinante.

Ulteriori ricerche potranno chiarire questi rapporti soprattutto a vantaggio delle azioni di tipo preventivo che rappresentano una parte importante dell'architettura sostenibile (detta anche "green building", bioarchitettura o architettura bioecologica), un approccio dell'edilizia abitativa dal quale in futuro sarà difficile dissociarsi.

Summary. *Materials for construction and indoor pollution: which are the effects on the skin?* Substances potentially harmful to the body can arise from materials used for the construction of buildings, including structural, insulating and coating materials, paints, surface treatments. These substances, which are called indoor pollutants, include particulates (asbestos, glass fibers) and volatile organic compounds (such as formaldehyde, terpenes, organic chlorine compounds, phthalates, phenols, isocyanates, triphenylphosphate, radon). The clinical manifestations of sick building syndrome associated with exposure to indoor pollutants are described and the forms of sick house syndrome associated with indoor home pollutants are reported. The pathological manifestations include mainly respiratory diseases, but also an association with skin manifestations, often represented by irritative and contact dermatitis, is highlighted. Actually, no significant data are available. Further studies of this relationship will allow a better definition of pathological manifestations in the skin and a chance to develop preventive actions to reduce exposure to indoor pollutants.

Key words: indoor pollutants, fiberglass dermatitis, VOC, contact dermatitis.

Bibliografia

1. Norbäck D. An update on sick building syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 55.
2. Seki A, Takigawa T, Kishi R, et al. Review of sick house syndrome. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2007; 62: 939.
3. Mitchell CS, Zhang JJ, Sigsgaard T, et al. Current state of the science: health effects and indoor environmental quality. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 958.
4. Gunschera J, Andersen JR, Schulz N, et al. Surface-catalysed reactions on pollutant-removing building products for indoor use. *Chemosphere* 2009; 75: 476.
5. Jolanki R, Mäkinen I, Suuronen K, et al. Occupational irritant contact dermatitis from synthetic mineral fibres according to Finnish statistics. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 329.
6. Francalanci S, Giorgini S, Sertoli A. La dermatite da fibre di vetro. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2005; 59: 41.
7. Sertoli A, Francalanci S, Giorgini S. Fiberglass dermatitis. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al (eds). *Condensed handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer, 2004.
8. Anderson SE, Wells JR, Fedorowicz A, et al. Evaluation of the contact and respiratory sensitization potential of volatile organic compounds generated by simulated indoor air chemistry. *Toxicol Sci* 2007; 97: 355.
9. Salthammer T, Mentese S, Marutzky R. Formaldehyde in the indoor environment. *Chem Rev* 2010; 110: 2536.
10. Maddalena R, Russell M, Sullivan DP, et al. Formaldehyde and other volatile organic chemical emissions in four FEMA temporary housing units. *Environ Sci Technol* 2009; 43: 5626.
11. Xu Y, Hubal EA, Clausen PA, et al. Predicting residential exposure to phthalate plasticizer emitted from vinyl flooring: a mechanistic analysis. *Environ Sci Technol* 2009; 43: 2374.
12. Kolarik B, Naydenov K, Larsson M, et al. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 98.
13. Gunschera J, Fuhrmann F, Salthammer T, et al. Formation and emission of chloroanisoles as indoor pollutants. *Environ Sci Pollut Res Int* 2004; 11: 147.
14. Mäkinen MS, Mäkinen MR, Koistinen JT, et al. Respiratory and dermal exposure to organophosphorus flame retardants and tetrabromobisphenol A at five work environments. *Environ Sci Technol* 2009; 43: 941.

Indice degli Autori del volume 65 (2011)

Maria Cristina Acciai	61, 64
Daniela Agostinelli	28
Gianni Angelini	1, 9
Annarita Antelmi	1, 67, 96
Fabio Ayala	86, 113
Anna Balato	86
Nicola Balato	86
Veronica Bellini	16, 54
Leonardo Bianchi	16, 54, 99, 106
Domenico Bonamonte	1, 9, 23, 67
Alessandro Borghi	34, 71
Nicoletta Cassano	41
Silvia Castagnetti	77
Emilia Cerulli	99
Monica Corazza	34, 71, 92
Chiara De Leonibus	113
Giuseppe De Panfilis	77
Stefano Ermini	61
Caterina Foti	9, 67, 96
Stefano Francalanci	119
Paolo Greco	1
Katharina Hansel	28
Vittoria Iorio	106
Francesco Lanza	99
Serena Lembo	86, 113
Claudio Lembo	113
Paolo Lisi	16, 54, 99, 106
Lucia Mantovani	99
Paolo Masini	48
Martina Mattii	86
Sara Minghetti	71, 92
Giovanni Mistrello	96
Antonietta Anna Molinu	64
Iolanda Moretta	48
Diletta Neve	99, 102
Luigia Panariello	113
Laura Parrini	61, 64
Cataldo Patruno	86, 113
Igor Pivotti	48
Mario Principato	48
Francesca Raponi	28
Michela Ricci	34, 92
Paolo Romita	67, 96
Maria Schiattarella	86
Achille Sertoli	61, 64
Luca Stingeni	28, 48, 99
Gianfranco Tajana	106
Giulia Toni	34
Emilia Vanni	61, 64
Gino Antonio Vena	41
Alice Verdelli	119
Fabio Zambito	77
Stefania Zauli	34, 92
Licia Zeppa	54

Indice analitico del volume 65 (2011)

abbronzatura "indoor"	23
acido ialuronico	106
acrilati	67
antibatterici sistemici	28
antrace	1
<i>Argas reflexus</i>	48
bioterrorismo	1
carbonchio	1
cheilite allergica da contatto	34
cheilite da contatto irritante	34
classi di correlazioni clinico-anamnestiche	28
collanti	61, 67
dermatite allergica da contatto	67, 86, 92, 119
dermatite allergica da contatto professionale	61
dermatite atopica	54, 71, 113
dermatite da contatto con proteine	96
dermatite da fibre di vetro	119
dermocosmesi	106
eccipienti	99
effetti avversi a cosmetici	106
eritromicina	113
eruzione papulo-pustolosa	16
esame diretto delle polveri ambientali	48
esposizione professionale	1
estratti di piante	9
etilenglicole dimetacrilato	67
" <i>ex vivo</i> skin organ culture"	86
falegnami	61
fattori scatenanti	41
fitodermatite da contatto	9
fotoesposizione	23
fotoinvecchiamento	23
grano	96
2-idrossietil metacrilato	67
IL-1F9	86
IL-33	86
immunità	71
industria farmaceutica	64
infestazione indoor	48
inibitori dei recettori del fattore di crescita	
epidermico	16
inquinamento ambientale	99
inquinanti indoor	119
interleuchine	86
mediatori del prurito	77
morfina	64
<i>Morganella morganii</i>	99
muta	92
neoprene	92
nicel	92
nocicettori	77
orticaria da contatto professionale	64
panificatori	96
patch test	34
piante	9
prebiotici	71
probiotici	71
protettori solari	23
pruricettori	77
prurito	77
psoriasi	41
pustolosi acuta localizzata	99
radiazioni ultraviolette	23
radiodermite	16
radioterapia	16
reazioni avverse a farmaci	28, 41, 64, 99
resina urea-formaldeidica	61

sodio metabisolfito	99
<i>Staphylococcus aureus</i>	113
tanoressia	23
teoria dell'igiene	71
terapia topica	113
terapie antitumorali	16
terapie combinate	16, 99
test cutanei allergodiagnostici	28, 96
tossicità cutanea	16
ulcere a tipo ectima gangrenoso.....	99
unghie artificiali	67
Viscoderm®	106
VOC (Volatile Organic Compounds)	119
zecca molle	48
zoonosi.....	1

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 esplicativo 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.

Specialità Same in Dermatologia



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

clindamicina same 1% gel

ATC D10AF01
clindamicina
tubo 30 g

metronidazolo same 1% gel

ATC D06BX01
metronidazolo
tubo 30 g

tretinoina same 0,05% crema

ATC D10AD01
tretinoina
tubo 20 g