

# Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 65, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2011

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI  
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice



# Annali italiani di Dermatologia allergologica

*clinica e sperimentale*

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

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



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

#### **Direzione editoriale**

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

#### **Recensita in:**

Faxon Finder,  
Faxon XPRESS,  
EMBASE / Excerpta Medica

#### **Co-Direttori**

Paolo Lisi (Perugia)  
Luca Stingeni (Perugia)

#### **Comitato editoriale**

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

#### **Redattore capo**

Katharina Hansel (Perugia)

#### **Segreteria di redazione**

Veronica Bellini (Perugia)  
Simona Pelliccia (Perugia)

#### **Comitato scientifico**

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

#### **Pubblicità**

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare  
nell'aprile 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](http://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

Il ritorno del carbonchio? Casistica personale e revisione della letteratura <i>Domenico Bonamonte, Annarita Antelmi, Paolo Greco e Gianni Angelini</i> .....	»	1
Fitodermatiti da contatto: rilievi diagnostici <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti e Gianni Angelini</i> .....	»	9
Tossicità cutanea in corso di trattamento combinato con inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico e radioterapia <i>Paolo Lisi, Veronica Bellini e Leonardo Bianchi</i> .....	»	16
Fotoinvecchiamento e tanorressia <i>Domenico Bonamonte</i> .....	»	23

### Lavori originali

Le correlazioni clinico-anamnestiche e i risultati dei test cutanei allergodiagnostici nelle reazioni avverse cutaneo-mucose ad antibatterici sistemici <i>Luca Stingeni, Francesca Raponi, Katharina Hansel, Daniela Agostinelli e Paolo Lisi</i> .....	»	28
Cheiliti da contatto: allergia o irritazione? <i>Monica Corazza, Stefania Zauli, Michela Ricci, Giulia Toni e Alessandro Borghi</i> .....	»	34
<b>Notiziario</b> .....	»	38

## Contents

### Reviews

The return of anthrax? Personal experience and literature review <i>Domenico Bonamonte, Annarita Antelmi, Paolo Greco and Gianni Angelini</i> . . . . .	»	1
Diagnostic criteria in plant contact dermatitis <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti and Gianni Angelini</i> . . . . .	»	9
Cutaneous toxicity associated with combined epidermal growth factor receptor inhibitors and radiotherapy <i>Paolo Lisi, Veronica Bellini and Leonardo Bianchi</i> . . . . .	»	16
Photoaging and tanorexia <i>Domenico Bonamonte</i> . . . . .	»	23

### Original articles

Clinical anamnestic correlations and skin test results in skin adverse drug reactions to systemic antibacterials <i>Luca Stingeni, Francesca Raponi, Katharina Hansel, Daniela Agostinelli and Paolo Lisi</i> . . . . .	»	28
Contact cheilitis: allergy or irritation? <i>Monica Corazza, Stefania Zauli, Michela Ricci, Giulia Toni and Alessandro Borghi</i> . . . . .	»	34
<b>News and notices</b> . . . . .	»	38

## Il ritorno del carbonchio? Casistica personale e revisione della letteratura

Domenico Bonamonte, Annarita Antelmi, Paolo Greco e Gianni Angelini

**Riassunto.** Il carbonchio è un'infezione acuta che colpisce primitivamente animali erbivori (in genere pecore, capre, ovini e cavalli). L'uomo acquisisce la malattia per contagio, prevalentemente professionale, da animali o loro prodotti infetti (pelli, lana, setole, ossa). L'agente eziologico del carbonchio, *Bacillus anthracis*, è un germe voluminoso, non mobile, capsulato, aerobio, Gram-positivo e capace di dare origine a spore altamente resistenti, potendo sopravvivere nel terreno anche per decenni. Sebbene ben controllato, il carbonchio continua ad osservarsi nei paesi industrializzati, sia pure in forma di modesti e isolati focolai. A causa della loro particolare resistenza, le spore potrebbero essere usate come arma biologica. Al riguardo, gli episodi di bioterrorismo del 2001 negli Stati Uniti hanno causato 11 casi di antrace polmonare, 5 dei quali ad esito letale. Al fine di evitare un possibile ritorno del carbonchio in forma endemica, tenuto conto delle recenti segnalazioni sia pure di casi sporadici in Europa e in Italia in particolare, si rendono obbligatorie appropriate misure di prevenzione, in particolare ambientali e terapeutiche.

**Parole chiave:** antrace, carbonchio, bioterrorismo, "pustula maligna", esposizione professionale, zoonosi.

**Summary.** *The return of anthrax? Personal experience and literature review.* Anthrax is an acute disease primarily of domestic herbivorous animals (usually sheeps, cows, horses, goats), but humans can acquire the disease if they are occupationally exposed to infected animals or animal products (hair, hides, bones, skin wool). The causative organism of anthrax is *Bacillus (B.) anthracis*, a large, non-mobile, aerobic, Gram-positive rod, with the capacity to make heat- and dry-resistant spores under various conditions. Spores may survive for decades in topsoil and resist high temperatures. The organism may be identified by Gram staining of liquid aspirated from a lesion and grows rapidly on simple media; the edge of the colonies is likened "Medusa's head". Virulence of the bacillus is conferred by a capsule which inhibits phagocytosis and a complex exotoxin which consists of "oedema" and "lethal" factors together with a "protective antigen" determinant. The organism may be transmitted also by insects, including house flies. Anthrax infection occurs in humans by 3 routes: cutaneous, inhalational, and gastrointestinal. The most frequent clinical manifestation is the cutaneous disease ("malignant pustule"), occurring in more than 95% of cases. The lesion is most often localized on exposed areas, such as upper extremities, neck, head, and begins as a papule that evolves into a vesicle or bulla with surrounding oedema. The lesion becomes then hemorrhagic and necrotic and may be surrounded by small satellite vesicles. The involved area is rarely painful; regional lymph nodes may be enlarged and tender. The disease may rarely manifest as pulmonary anthrax, a very serious and often deadly infection due to inhalation of spores from contaminated animal products, or gastrointestinal anthrax (common in Africa) from ingestion of a large numbers of vegetative bacilli from infected meat. Penicillin remains the proven drug of choice and is best given intravenously in high doses. Otherwise other antibiotics (amoxicillin) appear to be satisfactory. In case of strains resistant to penicillin the drug of choice is ciprofloxacin. Although well controlled in the developed countries, anthrax remains of a global concern because *B. anthracis* spores can potentially be used as a biological weapon. In this regard, the anthrax attacks of September 2011 in USA, associated with spores delivered by mail, resulted in 11 cases of inhalational anthrax, 5 of whom died. On the other hand, some local anthrax outbreaks have been recorded in the last decade also in many western European countries (Scotland, England, Italy, etc.). In the light of these current events, several and mandatory preventive measures are to be taken, by mean of procedures useful both for outbreaks of illness due to biological terrorism and for anthrax outbreaks occurring naturally or by accident. In the last case, the appropriate control of the occupational hazard for workers who handle animals or their products is obviously necessary. Carcasses and infected meat must be deeply buried or cremated. Cremation is a proper postmortem procedure also for humans. All related instruments and material for care of the patients must be autoclaved or incinerated. Any imported animal products (skin, bones, wool, etc.) should be properly disinfected before the importation, while a careful ventilation is necessary for at risk working environment.

**Key words:** anthrax, bioterrorism, occupational exposure, "malignant pustule", zoonoses.

## Introduzione

Il carbonchio, o antrace (dal greco άνθραξ: “carbone”, dal colore nero-grigiastro delle lesioni cutanee) è un’affezione che colpisce in particolare gli animali domestici erbivori, i quali si infettano generalmente per via alimentare mediante mangime contaminato da spore di *Bacillus (B.) anthracis*, peraltro diffuse nell’ambiente (terra, aria, acqua, vegetali). L’infezione umana, diffusa in tutto il mondo ma quasi del tutto eradicata nei paesi industrializzati, rappresenta una zoonosi di prevalente interesse occupazionale, e può realizzarsi per inalazione delle spore, ingestione di carni di animali infetti, oppure, più spesso, per penetrazione del bacillo attraverso una soluzione di continuo della cute.

## Aspetti microbiologici

*B. anthracis* è un voluminoso bacillo capsulato (largo 1-1,5  $\mu\text{m}$  e lungo 3-10  $\mu\text{m}$ ) (figura 1), Gram-positivo, aerobio-anaerobio facoltativo e sporigeno in ambiente aerobio. Non essendo particolarmente esigente dal punto di vista nutritivo, esso cresce agevolmente sui comuni terreni di coltura, in presenza di fattori di crescita quali tiamina e aminoacidi. Al contrario di altre specie di bacilli saprofiti (*B. subtilis*, *B. cereus*), *B. anthracis* è immobile e non emolitico su terreno di sangue-agar, cresce rapidamente alla temperatura di 37°C e

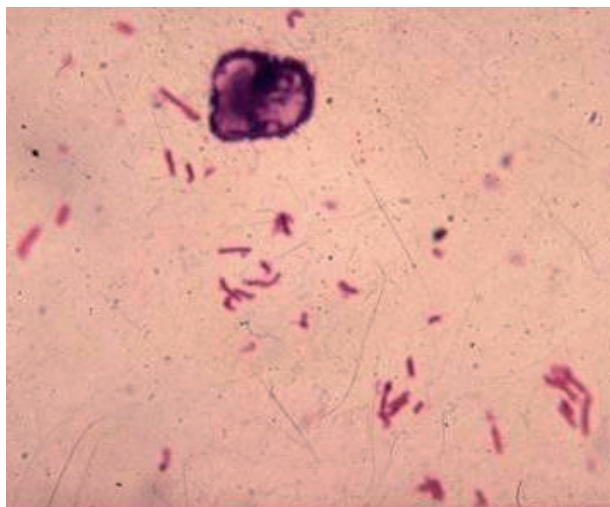


Figura 1 - *Bacillus anthracis* da striscio eseguito da periferia di lesione carbonchiosa.

forma larghe colonie a margini frastagliati con aspetto a “*caput Medusae*” (così denominate per la presenza di protrusioni filamentose, serpentiniformi, costituite da lunghe catene di bacilli, che procedono parallelamente le une alle altre).

Le spore di *B. anthracis* sono in grado di sopravvivere per decenni nel terreno, resistendo alle alte temperature e al clima caldo umido (140°C in ambiente umido per 3 ore e 100°C in ambiente secco per 10 minuti)<sup>1</sup>. Le spore germinano quando esposte ad ambiente ricco di aminoacidi, nucleosidi e glucosio, come il sangue o i tessuti dell’ospite umano o animale. E’ la forma vegetativa del bacillo, a scarsa sopravvivenza al di fuori dell’ospite, che, una volta esauriti i fattori nutritivi locali, si trasforma in spore<sup>2</sup>.

## Meccanismi patogenetici

I principali fattori di virulenza del bacillo sono rappresentati dalla capsula e da una complessa esotossina. La capsula, costituita da un D-glutamin-poli-peptide, la cui sintesi dipende dalla presenza del plasmide specifico pX01, si oppone alla fagocitosi e inibisce l’azione battericida del siero dell’ospite. La tossina, codificata dal plasmide p-X02 e rilasciata dalle spore in germinazione e dagli organismi in replicazione, è costituita da tre componenti proteiche antigeniche, denominate fattore I (o antigene edematoso), fattore II (o antigene protettivo) e fattore III (o fattore letale).

Questi fattori, responsabili dell’edema, della necrosi tissutale e dei sintomi generali, sono sierologicamente distinti: ciascuno di essi risulta innocuo se inoculato separatamente dagli altri in animali da esperimento, mentre la loro combinazione in quantità differenti determinerebbe i vari aspetti clinico-patogenetici dell’affezione<sup>3</sup>. Il fattore I, ad attività adenilato-ciclasica innescata dalla calmodulina cellulare calcio-dipendente (che all’interno delle cellule converte l’ATP in cAMP), è responsabile dell’intenso edema caratteristico della lesione cutanea, dell’inibizione funzionale dei neutrofili e della produzione di tumor necrosis factor (TNF) ed interleuchina (IL)-6 dai monociti<sup>4</sup>.

L’antigene protettivo favorisce la penetrazione nelle cellule parassitate attraverso una

endocitosi recettore-mediata. Il fattore III, una zinco-metalloproteasi in grado di attaccare alcune chinasi (MAPKK1 e MAPKK2) che intervengono nelle cascate di segnali indotte da vari stimoli di membrana, stimola il rilascio dai macrofagi di  $TNF\alpha$  e  $IL1\beta$ , meccanismo che sembra contribuire alla morte improvvisa dell'animale per effetto tossico in presenza di elevata batteriemia (da  $10^7$  a  $10^8$  bacilli/ml di sangue) ed alti livelli ematici di tossina letale<sup>5</sup>. *B. anthracis*, infine, elimina nell'ambiente vari esoenzimi (fosfolipasi-C, proteasi, collagenasi) con verosimile ruolo patogenetico nel determinismo dell'affezione.

L'infezione inizia con la penetrazione delle spore attraverso la cute o le mucose. Con l'ingestione delle stesse da parte dei macrofagi nella sede di ingresso prende avvio la germinazione verso la forma vegetativa del bacillo con successiva moltiplicazione extracellulare e produzione di capsula e tossina. Il bersaglio preferenziale, se non esclusivo, di quest'ultima è rappresentato dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale e in particolare dai macrofagi, che con l'esposizione ad elevati livelli di tossina letale produrrebbero intermedi dell'ossigeno altamente reattivi e grandi quantità di citochine<sup>5,6</sup>.

## Epidemiologia e trasmissione

### *Infezione nell'animale*

Il carbonchio colpisce primariamente animali erbivori (in particolare bovini, ovini, caprini ed equini) ed occasionalmente altre specie. Negli animali l'infezione è quasi sempre di tipo setticemico ("carbonchio ematico") e molto spesso rapidamente letale. Gli animali, infettati dall'ingestione di spore presenti in mangimi o nel suolo, eliminano grandi quantità di bacilli con secreti ed escreti. L'abbandono o l'interramento spesso superficiale delle carcasse contribuisce al rilevante inquinamento dei pascoli. Insetti, vermi terricoli e soprattutto acqua e vento favoriscono la dispersione delle spore, le quali, a differenza della forma vegetativa del bacillo poco resistente nell'ambiente esterno, sopravvivono anche per decenni in terreni con particolari caratteristiche (elevato tenore in calcio e  $pH > 6,1$ )<sup>7,8</sup> e sono molto resistenti sia alle alte che alle basse temperature. Dopo incubazione di

qualche giorno, l'infezione insorge in forma apoplettica o comunque grave con emissione di scoli ematici dai vari orifizi e compromissione di organi vitali (con conseguente mortalità del 70-100%). Programmi di vaccinazione animale hanno oggi drasticamente ridotto la mortalità animale per antrace<sup>9</sup>.

### *Infezione nell'uomo*

L'incidenza del carbonchio nell'uomo ha una prevalenza annuale stimata tra 20.000 e 100.000 casi nel mondo. Le aree a più alta diffusione dell'infezione sono oggi prevalentemente Pakistan, India, Iran, Medio Oriente e Africa, in misura minore Australia, Centro e Sud America e alcuni Paesi Mediterranei, come la Turchia (in Anatolia dal 2002 al 2008 sono stati osservati 22 casi di carbonchio umano)<sup>10</sup>. Nel periodo 1979-1985 in Zimbabwe, in concomitanza con la guerra e l'interruzione del servizio pubblico veterinario, si è sviluppata un'epidemia umana di antrace con circa 10.000 casi, la gran parte dei quali con solo manifestazioni cutanee<sup>5</sup>.

Nell'Europa occidentale le rigide regole relative ad apposita igiene animale hanno permesso un netto decremento della prevalenza di antrace, anche se persiste la possibilità sporadica di infezione per contatto con animali ammalati, come per esempio è accaduto in Sicilia nel 2009<sup>11</sup>.

L'affezione può essere trasmessa per contatto cutaneo diretto con l'animale o con spore presenti nel suolo. Il contatto può anche essere indiretto con fomiti infetti, quali strumenti e ambienti agricoli di lavoro, lame da barba e spugne vegetali da bagno<sup>12</sup>. La trasmissione interumana per contatto con pustole carbonchiose non è frequente<sup>13</sup>. Sono anche eccezionali l'infezione gastrointestinale per ingestione di spore e quella respiratoria per inalazione delle stesse. Possono trasmettere la malattia, che insorge in particolare durante la stagione secca<sup>12</sup>, anche alcuni vettori<sup>14-16</sup>.

In tutte le latitudini il carbonchio rimane un'affezione prevalentemente occupazionale. Le professioni a rischio sono rappresentate da contadini, allevatori di bestiame, pastori, addetti ai mattatoi, macellai e veterinari; eccezionalmente possono essere interessati anche addetti alla lavorazione di pellicce e cuoio o alla produzione di pennelli da barba per impiego di setole importate dai Paesi in cui l'infezione è endemica<sup>17</sup>.

### *Bioterrorismo*

Il carbonchio è stato studiato, ma non impiegato, come possibile arma batteriologica già durante la seconda guerra mondiale. Sebbene dal 1972 la ricerca sulle armi biologiche non sia permessa in tutto il mondo, come stabilito dal “Biological and Toxin Weapons Convention Treaty”<sup>11</sup>, e malgrado l’individuazione e la distruzione di specifici laboratori, la conservazione di spore carbonchiose da parte di organizzazioni terroristiche continua anche per la loro facilità di trasporto e l’impiego mediante nebulizzazione<sup>18</sup>. Nel 1979 nella città di Sverdlosk, Unione Sovietica, sede di un laboratorio biologico governativo, in seguito ad una accidentale massiccia contaminazione atmosferica di spore di carbonchio si ammalarono, dopo incubazione di 2-43 giorni, 77 persone nel raggio di 4 km, 42 delle quali morirono per infezione respiratoria<sup>19</sup>. Di recente, le spore di carbonchio sono state usate a scopo terroristico nel 1993 a Tokio mediante dispersione nella metropolitana<sup>20</sup> e nel settembre 2001 negli Stati Uniti, attraverso la spedizione di plichi postali contenenti spore; in quest’ultima occasione insorsero 11 casi di antrace polmonare, 5 dei quali ad evoluzione letale<sup>21</sup>.

### **Aspetti clinici**

Delle varie forme di carbonchio umano (tabella I), quella cutanea è di gran lunga prevalente (95-98% dei casi); più rara è l’infezione polmonare (5% circa dei casi) e rarissima quella gastrointestinale.

Il periodo d’incubazione della malattia varia da 1 a 7 giorni (più spesso 2-5 giorni).

### *Antrace cutaneo*

In sede di inoculazione del bacillo compare una lesione papulosa, che rapidamente evolve in vescico-bolla a contenuto emorragico-purulento e a rapida estensione; segue, dopo pochi giorni, un’escara di colore nero-grigiastro. Quest’ultima, di dimensioni variabili, è circondata da una zona di edema duro di colore rosso-vivo e da un collareto di piccole vescico-pustole non sempre costante (figure 2-5). Il dolore è lieve o assente e talora si può osservare linfangite con adenite satellite. La lesione (“pustola maligna”) ha sede elettiva in sedi esposte, quali mani, avambracci, capo e collo, e si accompagna a febbre elevata e malessere generale.

In assenza di trattamento l’edema si estende, compaiono altre vescico-bolle e lesioni



Figura 2 - All’avambraccio, intensamente edematoso, tipica escara nerastra circondata da collareto vescico-bollosa.

Tabella I – *Forme cliniche di carbonchio.*

Forme cliniche	Aspetti clinici
Carbonchio cutaneo	Per contatto con animali o suolo Per punture di insetti Pustola maligna Edema maligno Sintomi sistemici (febbre alta, malessere generale, cefalea)
Carbonchio polmonare	Per inalazione di spore Febbre alta, cefalea, mialgie, tosse con escreato emorragico, dolore toracico, dispnea, cianosi, versamento pleurico Radiologicamente: polmonite a focolai disseminati
Carbonchio gastrointestinale	Per ingestione di carni infette Febbre, nausea, dolori addominali, vomito, profusa diarrea spesso emorragica, prostrazione con frequenti collassi Possibile complicanza: perforazione intestinale



Figura 3 - Tipica escara nerastra circondata da collareto vescico-bollosa dell'avambraccio.



Figura 4 - Alla mano due lesioni carbonchiose in diversa fase clinico-evolutiva.



Figura 5 - Intensa reazione eritemato-bollosa periescarotica dell'avambraccio.

necrotiche e il quadro può evolvere verso uno stato di sepsi carbonchiosa con febbre, splenomegalia e porpora. In caso di interessamento

del collo, l'edema massivo può causare ostruzione respiratoria.

In seguito ad appropriato trattamento, l'affezione risolve lentamente nell'arco di 2-6 settimane. Nei casi trattati la mortalità indotta dalla forma cutanea si riduce dal 5-20% dei pazienti non trattati all'1%<sup>22</sup>.

#### *Osservazioni personali*

Negli anni 1967-1976 nella Clinica dermatologica di Bari sono stati osservati 26 casi di carbonchio cutaneo, parte dei quali oggetto di precedente pubblicazione<sup>23</sup>. I pazienti provenivano da aree rurali della Puglia ed in particolare dalle province di Bari e Brindisi. La gran parte di essi era venuta a contatto con animali o materiali infetti nel corso dell'attività lavorativa. Nella tabella II sono riportati i dati clinici e di laboratorio dei singoli pazienti.

Nella gran parte dei casi (16 contadini e 1 pastore) l'infezione era seguita al contatto con animali ammalati, in particolare pecore, e le manifestazioni cliniche interessavano sedi acroposte, quali mani e avambracci; solo un paziente presentava la lesione carbonchiosa a livello del calcagno destro, sede insolita, per verosimile contatto con spore nel suolo. Tre pazienti, con lesione al collo o alle spalle, erano scaricatori di carni. Due pazienti, un contadino e un guardacaccia, riportavano lesioni rispettivamente al viso e al collo; entrambi riferivano circa la puntura nelle stesse sedi di un insetto. In 4 casi, bambini dai 2 ai 14 anni, l'infezione era insorta verosimilmente per contatto interumano, dal momento che uno dei genitori aveva presentato giorni prima la stessa malattia.

In tutti i casi l'infezione era insorta dopo un periodo d'incubazione di 2-5 giorni. Il pattern clinico più comune era quello della classica pustola maligna (24 casi); in 2 pazienti (n. 2 e 22 della tabella II) la lesione era molto ampia, bollosa e a contenuto francamente emorragico. Uno scaricatore di carni con carbonchio del collo mostrava "edema maligno", forma molto grave di carbonchio cutaneo. Quest'ultimo pattern era presente anche nel bambino di due anni, morto per insufficienza respiratoria a causa dell'imponente edema toracico e polmonare.

Ad eccezione di un caso, con segni clinici certi, in cui la ricerca del bacillo e la coltura non furono determinate, e di una paziente

Tabella II - *Carbonchio cutaneo: osservazioni personali (26 casi).*

Casi n.	Professioni	Modalità d'infezione	Sede	Coltura	Esame batteriologico
1	Contadino	puntura insetto	zigomo destro	+	+
2	Contadina	pecore	mano sinistra	+	+
3	Contadina	pecore	indice sinistro	-	-
4	Pastore	pecore	mano destra	+	+
5	Scaricatore carni	carni	collo	+	+
6	Guardacaccia	puntura insetto	collo	+	+
7	Contadino	pecore	polso sinistro	+	+
8	Contadina	pecore	mano destra e avambraccio destro	+	+
9	Scaricatore carni	carni	guancia sinistra	+	+
10	Contadino	scarti di carni	spalla destra	ND	ND
11	Contadino	pecore	polso sinistro	+	+
12	Contadino	pecore	polso sinistro	+	+
13	Contadino	pecore	polso sinistro	+	+
14	Contadina	pecore	3 focolai (mani e avambracci)	+	+
15	Contadina	pecore	indice sinistro	+	+
16	Ragazzo di 11 anni	dalla madre (?) (paziente n. 2)	avambraccio destro	+	+
17	Bambino di 7 anni	dalla madre (?) (paziente n. 8)	mano destra	+	+
18	Bambino di 2 anni	dalla madre (?) (paziente n. 3)	spalla sinistra (deceduto)	+	+
19	Contadino	pecore	mano destra	+	+
20	Scaricatore di carni	carni	spalla sinistra	+	+
21	Contadino	pecore	polso destro	+	+
22	Contadino	pecore/suolo	calcagno destro	+	+
23	Contadina	pecore	mano sinistra	+	+
24	Ragazza di 14 anni	dal padre (?) (paziente n. 9)	guancia sinistra	+	+
25	Contadina	pecore	mano destra	+	+
26	Contadino	pecore	avambraccio sinistro	+	+

ND = non determinato

con antrace dell'indice sinistro (madre del bambino di 2 anni morto per edema maligno), in cui gli stessi esami risultavano negativi per pregresso trattamento antibiotico (la lesione era infatti in via di risoluzione), in tutti gli altri casi entrambi gli esami risultavano positivi. Ad eccezione del bambino di due anni (trasferito in reparto di rianimazione), in tutti gli altri casi, trattati con penicillina o streptomina, il quadro clinico cutaneo e quello sistemico (febbre alta, malessere generale, cefalea) risolvevano in 8-10 giorni.

Dieci pazienti furono contemporaneamente trattati con siero antiantrace della Sclavo, senza rilevante differenza nell'evoluzione della malattia rispetto a quelli curati solo con antibiotici; in 2 di essi insorse peraltro una reazione anafilattica da siero con orticaria diffusa a larghi pomfi. Per questi motivi si auspicò l'abbandono dell'impiego del siero, sia perché non migliorava il decorso della malattia sia perché era causa potenziale di gravi reazioni anafilattiche.

Dal 1977 ad oggi non sono stati più osservati

casi di carbonchio in Puglia, verosimilmente grazie alla martellante campagna di prevenzione eseguita nel decennio precedente.

#### *Altri quadri clinici*

Il carbonchio polmonare, in genere ad esito fatale, segue ad inalazione professionale di spore da pollame o lana contaminati. La forma gastrointestinale, meno grave della precedente e di osservazione più comune in Africa, è legata all'ingestione di carni contaminate. Sono stati riportati anche casi di meningite carbonchiosa in occasione di alta batteriemia.

#### **Diagnosi e trattamento**

La diagnosi di carbonchio cutaneo è in genere agevole per il tipico aspetto della lesione. Per la conferma dell'infezione sono però necessari gli esami batteriologico e colturale. Il materiale prelevato dal bordo dell'escara e colorato con Gram evidenzia i bacilli capsulati disposti caratteristicamente a catenella. Peculiarità

liare è anche l'aspetto delle colonie in coltura a "caput Medusae". La formazione di specifici anticorpi sierici non sembra avere un sicuro valore predittivo.

Nelle forme polmonari e intestinali, di difficile accertamento diagnostico per l'assenza di segni patognomonic, il germe può essere isolato rispettivamente da espettorato ed esudato pleurico, e da feci e sangue.

Il farmaco di scelta è la penicillina G, somministrata per via intramuscolare in dosi medie giornaliere di 2-5 milioni di U nella forma cutanea e in dosi assai più generose e per via endovenosa nelle forme più gravi. Attivi possono rivelarsi anche amoxicillina, doxiciclina, tetraciclina ed eritromicina; il cotrimoxazolo sembra essere una valida alternativa, mentre il bacillo tende ad essere resistente al cloramfenicolo. I ceppi di bacilli penicillino-resistenti, a potenziale impiego in caso di terrorismo o guerra biologica, sono sensibili alla ciprofloxacina.

## Conclusioni

Usualmente, il carbonchio colpisce gli animali erbivori e solo incidentalmente l'uomo, direttamente o indirettamente da animali e loro prodotti infetti. Sebbene più rara che in passato, l'affezione si osserva ancora oggi in molte aree del mondo, in particolare come zoonosi. Nonostante ben controllato, il carbonchio continua tuttavia ad interessare anche paesi industrializzati dell'Europa occidentale, sia pure sotto forma di casi sporadici e localizzati. Per esempio, negli ultimi anni sono stati denunciati casi di antrace umano a Londra (nel 2008) e in Scozia (nel 2006) in suonatori di bongo/produttori di tamburi che usavano pelli importate<sup>10</sup>. Sempre in Scozia ci sono stati di recente 14 casi confermati di carbonchio (7 dei quali deceduti), tutti in eroinomani: come verosimile insorgenza dell'infezione è stata sospettata l'eroina trasportata in contenitori di pelle animale<sup>24</sup>. In Italia, dalle statistiche ISTAT risulta che dal 1976 al 1991 sono stati denunciati 620 casi (455 M, 165 F) di antrace umano (38,7 casi/anno). L'incidenza sembra ridursi negli anni successivi, anche se dal 1990 al 1997 ci sono stati ancora 4 decessi<sup>25</sup>.

E' opinione comune che nei paesi industrialmente sviluppati la sorgente più frequen-

te d'infezione sia rappresentata dall'importazione di prodotti animali inadeguatamente trattati, quali pelli, lana, setole (usate per pennelli da barba) e ossa (usate come fertilizzanti), tenuto conto che le spore carbonchiose possono sopravvivere nell'ambiente per decenni.

Dai suddetti dati emerge la necessità di continue idonee misure preventive, quali trattamento con calce o interrimento profondo di carcasse e carni infette, adeguata disinfezione di derivati animali prima dell'importazione e specifica aerazione degli ambienti di lavoro a rischio.

Negli Stati Uniti d'America, anche a seguito degli episodi di bioterrorismo del 2001, sono state formulate linee guida per il controllo dell'infezione che tengono conto di apposita profilassi: quella precedente l'esposizione, in particolari gruppi a rischio, si avvale dell'impiego di vaccini a base di supernatanti, privi di cellule batteriche ma contenenti l'antigene protettivo, come quello preparato a partire dal ceppo Stern attenuato e non capsulato. Per la profilassi post-esposizione sono state approvate ciprofloxacina (500 mg, 2 volte al giorno), tenuto conto del possibile impiego a scopo terroristico di bacilli penicillino-resistenti, o doxiciclina (100 mg, 2 volte al giorno) per almeno 60 giorni<sup>18</sup>.

## Bibliografia

1. Manchee RJ, Broster MG, Stagg AI, et al. Formaldehyde solution effectively inactivates spores of *Bacillus anthracis* on the Scottish island of Gruinard. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60: 4167.
2. Titball R, Turnbull PC, Hutson R. The monitoring and detection of *Bacillus anthracis* in the environment. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser* 1991; 20: 9S.
3. Angelini G, Vena GA. *Dermatologia Professionale e Ambientale*. Brescia: ISED, 1997; vol. I: 151.
4. Friedlander AM. Anthrax: clinical features, pathogenesis, and potential biological warfare threat. In: Remington JS, Swartz MN (ed). *Current clinical topics in infectious diseases*. Malden (Mass): Blackwell Science, 2000; vol. 20: 335.
5. Swartz MN. Recognition and management of anthrax: an update. *N Engl J Med* 2001; 345: 1621.
6. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, et al. Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815.
7. Hugh-Jones M, Blackburn J. The ecology of *Bacillus anthracis*. *Mol Aspects Med* 2009; 30: 356.
8. Wilson JB, Russel Kay E. Isolation of *Bacillus anthracis* from soil stored 60 years. *J Bacteriol* 1964; 87: 237.
9. Pienaar U. Epidemiology of anthrax in wild animals and the control on anthrax epizootics in the Kruger National Park, South Africa. *Fed Proc* 1967; 26: 1496.
10. Doganay M, Metan G, Alp E. A review of cutaneous anthrax and its outcome. *J Infect Public Health* 2010; 3: 98.
11. Scarlata F, Colletti P, Bonura S, et al. Il ritorno del carbonchio. Dal bioterrorismo al focolaio zoonotico del distretto

- di Sciacca. *Le Infezioni in Medicina*. 2010; 2: 86.
12. Heyworth B, Ropp ME, Meinel H, et al. Anthrax in the Gambia: an epidemiological study. *Br Med J* 1975; iv: 79.
  13. Nunez JV. Pustula maligna: estudio de 23 casos en la ciudad de Morelia. *Dermatol Rev Mexic* 1960; 4: 4.
  14. McKendrick DRA. Anthrax and its transmission in humans. *Cent Afr J Med* 1980; 26: 126.
  15. Turner M. Anthrax in humans in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1980; 26:160.
  16. Turell MJ, Knudson GB. Mechanical transmission of *Bacillus anthracis* by stable flies (*Stomoxys calcitrans*) and mosquitoes (*Aedes aegypti* and *Aedes taeniorhynchus*). *Infect Immun* 1987; 55: 1859.
  17. Winter H, Pfisterer RM. Inhalationsanthrax bei einem Textilarbeiter: Ein-nicht-letalere Verlauf. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121: 832.
  18. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002. Updated recommendations for management. *JAMA* 2002; 287: 2236.
  19. Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, et al. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak in 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2291.
  20. Dlawer AA. Risk of deliberately induced anthrax outbreak. *Lancet* 2001; 358: 1386.
  21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: investigation of bioterrorism-related anthrax . Connecticut, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 1049.
  22. Godyn JJ, Reyes L, Siderits R, et al. Cutaneous anthrax: conservative or surgical treatment? *Adv Skin Wound Care* 2005; 18: 146.
  23. Meneghini CL, Lospalluti M, Angelini G. Cutaneous anthrax: observations in 18 cases. *Berufsdermatosen* 1974; 22: 233.
  24. Ramsay CN, Stirling A, Smith J, et al. An outbreak of infection with *Bacillus anthracis* in injecting drug users in Scotland. *Eurosurveillance* 2010; 15 (2).
  25. [http://www.simi.iss.it/antrace\\_carbonchio.htm](http://www.simi.iss.it/antrace_carbonchio.htm)

## Fitodermatiti da contatto: rilievi diagnostici

Domenico Bonamonte, Caterina Foti e Gianni Angelini

**Riassunto.** Lo studio delle fitodermatiti da contatto (FDC) presenta varie difficoltà: notevole numero di specie, moltitudine di antigeni, peraltro diversi nelle varie porzioni della pianta, e possibilità di contatto con diverse piante nella stessa occasione. Nel determinismo delle stesse dermatiti intervengono inoltre fattori ambientali (stagione, clima, radiazioni ultraviolette) e costituzionali (sudorazione). Da considerare anche il fatto che la dermatite può insorgere, oltre che per contatto con le piante come tali, anche per contatto con prodotti industriali da esse derivati (cosmetici, medicinali topici) e con alimenti e loro additivi. Il rischio di contrarre una fitodermatite da contatto è a nostro avviso molto elevato e dipende dall'occupazione del paziente e dal suo stile di vita, incluse le attività del tempo libero. Lo scopo del presente lavoro è quello di fornire alcuni sintetici suggerimenti utili per la diagnosi clinica ed eziologica delle FDC. Le reazioni cutanee da piante comprendono vari quadri clinici con meccanismi patogenetici diversi: irritazione e allergia da contatto, fotoirritazione e fotoallergia da contatto, orticaria da contatto immunologica e non immunologica, reazioni granulomatose ed ipercromie primitive (berloque dermatitis da coinvolgimento melanocitario e iperpigmentazione chinone-dipendente da contatto, per esempio, con henné o noci). Per ciascuno di questi pattern clinici vengono considerate le possibilità di diagnosi differenziale. Quando si sospetta una pianta come causa della dermatite, bisogna provvedere innanzitutto all'identificazione della stessa, prima di procedere con i test cutanei. I campioni per i test devono essere ottenuti da tutte le porzioni delle piante (fiori, foglie, steli, radici, frutti), incluse quelle considerate "selvagge". Ogni campione deve essere suddiviso in tre parti, una per l'identificazione, una per l'estrazione dell'antigene e l'altra per ulteriori eventuali studi chimici. Una volta identificata la pianta, bisogna consultare la letteratura per le notizie sugli antigeni, comprese le loro diluizioni e i veicoli di estrazione. Il dermatologo può quindi testare il paziente con ogni singola porzione della pianta come tale o con gli estratti opportunamente preparati. Non è necessario testare le piante notoriamente irritanti. E' obbligatorio testare con ogni parte della pianta 20 soggetti sani di controllo, allo scopo di evidenziare eventuali reazioni di tipo irritativo.

**Parole chiave:** fitodermatite da contatto, piante, estratti di piante, preparazione di estratti, identificazione di piante.

**Summary.** *Diagnostic criteria in plant contact dermatitis.* The study of plant contact dermatitis presents many difficulties, such as the number of plant species, the multitude of antigens (different in the various portions of the plant), the fact that the patient may have been exposed to several plants, and the participation to the pathogenetic mechanism of environmental (climate, season) and constitutional (sweating) factors. On the other hand, the plant dermatitis may arise not only for contact with the plant itself, but also for contact to the derivatives found in industrial and cosmetic products (perfumes). The risk of contracting dermatitis, in our opinion very frequent, depends on the patient's occupation and life style, including leisure activities. The aim of the present paper is to give some synthetic and schematic suggestions useful for the clinical and aethiological diagnosis of phytocontact dermatitis. Cutaneous reactions to plant material include various types of contact reaction, such as irritant and allergic contact dermatitis, airborne toxic and allergic contact dermatitis, phototoxic and photoallergic reactions, immunologic and non immunologic contact urticaria, granulomatous reactions, and primitive hyperchromic pictures (melanocytic-mediated berloque dermatitis, and quinone-dependent hyperpigmentation from lawsone or juglone). For each one of these clinical patterns, the various differential diagnostic features are considered. When a plant has been suspected in causing contact dermatitis, it is necessary to proceed, obviously before testing the patient, to the botanical investigation (sources: botanists of herbariums, Universities, Department of Agriculture). Samples must be obtained of all the portions of the plant (flowers, leaves, stems, roots, and fruits) to which the exposure may have occurred, including those considered "weeds". Each sample must be divided into three parts, one used for identification, one for making extract dilutions and another one preserved in freezer for chemical study. After the identification of the plant and the information on its antigens, the dermatologist may proceed to test the patient with the various portions of plant itself or with the extracts, properly prepared. It is useless to patch test with irritant plants. It is mandatory to test with the various parts of the plant 20 control individuals in order to identify eventual irritant reactions.

**Key words:** phytocontact dermatitis, plants, plant extracts, extract preparation, plant identification.

## Introduzione

Sebbene la gran parte delle 300.000 specie di piante isolate e classificate siano innocue a livello cutaneo, alcune di esse sono in grado di provocare dermatite da contatto<sup>1-7</sup>. Lo studio delle fitodermatiti da contatto (FDC) è notoriamente irto di problemi: il numero delle specie di piante, la moltitudine di sostanze in esse contenute, l'evenienza che il paziente possa essere venuto a contatto con varie piante nella stessa occasione, la presenza di derivati delle piante in prodotti industriali e cosmetici, la possibilità di importazione di piante non indigene non note e l'eventuale contatto con piante di latitudini lontane grazie alla facilità di spostamento, sono solo alcune delle difficoltà inerenti il tema. Si tenga conto inoltre che nel determinismo delle FDC intervengono anche fattori fisici ambientali, quali clima (stagione), radiazioni ultraviolette e loro intensità, umidità relativa, e fattori costituzionali (sudorazione).

Da quanto detto, è facile immaginare quali e quante problematiche il dermatologo (non botanico, non chimico) deve affrontare al fine di individuare la causa della dermatite. Problematiche la cui conoscenza e modalità di soluzione sono importanti se si considera, nonostante quanto comunemente si creda, l'alta incidenza delle FDC. E ciò non può non essere vero, se si tiene conto della vasta ubiquità delle piante in ambiente professionale (tabella I) ed extra-professionale e dei loro derivati in prodotti di uso quotidiano (alimenti, spezie, miglioranti, cosmetici, balsami, resine naturali, latici).

La frequenza delle reazioni cutanee da piante in realtà è ignota, salvo alcune eccezio-

ni. Ad esempio, negli Stati Uniti d'America il 35% della popolazione è allergico al poison ivy (*Rhus radicans*) o al poison oak (*Rhus diversiloba*), tanto che alcuni autori suggeriscono, a scopo preventivo, di immunizzare i bambini (i soggetti più colpiti per contatto diretto con la pianta, le cui proprietà nocive sono loro ignote, oppure indiretto con animali venuti a contatto con la stessa) mediante iniezioni intradermiche di coniugati proteina-urusciole. Sempre negli Stati Uniti d'America, l'agricoltura è stata identificata come l'industria con il più alto rischio di dermatiti professionali: circa il 50% dei casi sono dovuti a piante, legni e vegetazione spontanea, con un addizionale 10% da prodotti alimentari, in particolare vegetali e frutta; in contrasto, solo il 20% dei casi è legato a prodotti chimici impiegati in agricoltura<sup>8</sup>. In Ohio, al primo posto fra le affezioni cutanee professionali indennizzate risultavano quelle da silvicoltura e al terzo posto quelle da agricoltura<sup>9</sup>.

Nonostante tutti gli "sforzi" al riguardo, è pur vero che l'incidenza delle FDC rimarrà comunque sottostimata: la gran parte dei casi sfugge infatti alla nostra osservazione, anche perché molte reazioni sono ritenute "banali" e peraltro autorisolventi, oltre che non diagnosticate. A nostro avviso, è verosimile che il 10-20% dei casi di allergia da contatto osservati in ambienti di Dermatologia allergologica sia legato a piante, se ovviamente si includono nelle statistiche le reazioni cutanee avverse da prodotti industriali contenenti derivati di piante. La suddetta percentuale crescerebbe di molto con l'aggiunta di tutte le reazioni da contatto irritante nelle varie espressioni patogenetiche (FDC post-traumatiche, granulomatose da spine, orticariose da contatto chimico-farmacologico, la gran parte delle fitofotodermatiti e le forme dicromiche primitive da psoraleni o chinoni).

Premesse le suddette considerazioni sulle difficoltà generali nello studio delle FDC, questo lavoro prenderà in esame sinteticamente e schematicamente gli specifici presidi clinico-morfologici e clinico-laboratoristici.

## Presidi clinico-morfologici

E' bene subito affermare che non esiste, salvo qualche eccezione (berloque dermatitis, forme bollose figurate), un quadro clinico peculiare delle FDC, né ci sono piante che in-

Tabella I – Occupazioni e attività con esposizione a piante o loro derivati.

---

Giardinieri, orticoltori, contadini
Floricoltori, fiorai
Forestali, boscaioli, taglialegna
Botanici, erboristi
Operai di segheria, falegnami, commercianti di legname
Restauratori di mobili antichi, carpentieri, edili
Aromaterapisti, omeopati
Naturalisti
Farmacisti, farmacologi, chimici organici
Dermatologi, dentisti, veterinari
Cosmetologi, profumieri, estetisti
Casalinghe, baristi, cuochi, alimentaristi
Sportivi all'aria aperta
Bambini per giochi in giardini
Militari in esercizio
Gitanti, podisti, escursionisti, scalatori
Campeggiatori

---

ducono esclusivamente uno specifico pattern: il sospetto clinico-diagnostico pertanto non è sempre agevole. A complicare il problema, ma ad un tempo a chiarirne alcuni aspetti, vi sono diverse peculiarità cliniche delle FDC, di seguito accennate.

1. Innanzitutto, gli aspetti morfologici non sono quasi mai dirimenti al fine di discernere l'irritazione dall'allergia da contatto da piante: il margine di errore fra le ipotesi di diagnosi patogenetica e il risultato dei test è altissimo.

2. Le FDC non sono di facile riproducibilità; è infatti difficile mettere insieme, facendoli concordare, tutti i possibili fattori fisici, chimici e costituzionali che entrano nel loro determinismo. Nonostante i vari tentativi, non siamo mai riusciti, ad esempio, a riprodurre nello stesso paziente una dermatite striata pratense o una "berloque dermatitis".

3. Il successivo contatto con la stessa pianta non è necessariamente seguito dalla dermatite: alcune sostanze nocive sono presenti nella pianta, perlomeno in quantità sufficiente, solo in determinati periodi dell'anno (latici nella stagione estiva).

4. La dermatite che insorge per contatto con una determinata porzione della pianta può non recidivare in seguito a contatto con altre porzioni della stessa pianta: le sostanze nocive presenti nelle foglie possono essere diverse da quelle contenute nei petali.

5. La stessa pianta, in presenza di uguali modalità di contatto, può indurre quadri clinici diversi in rapporto con la stagione: *Ficus carica*, ad esempio, in estate è causa di forme intensamente eritemato-edemato-bollose per l'alta quantità di lattice e l'intensa energia solare, mentre in autunno dà origine ad aspetti soltanto eritematosi per il minor contenuto in lattice e la più bassa energia solare.

In rapporto alle modalità di contatto (diretto, indiretto, aerotrasnesso) e a quanto finora considerato, le FDC possono presentarsi con molteplici quadri clinico-patogenetici (tabella II), alcuni dei quali sono di seguito considerati dal punto di vista diagnostico-differenziale.

#### *Fitoirritazione da contatto*

Può essere di origine meccanica (post-traumatica da spine, barbe, foglie taglienti), oppure può insorgere per meccanismo chimico farmacologico, ad esempio da acidi (acetico,

formico, ossalico, citrico, malico), glicosidi, enzimi proteolitici (bromelina) e composti cristallini (ossalato di calcio di *Dieffenbachia* e bulbi). In genere questi agenti agiscono collettivamente, ma l'intensità del quadro clinico può ovviamente variare con la durata del contatto. Sia l'anamnesi che l'obiettività clinica, più o meno figurata, non danno adito in genere a dubbi diagnostici.

Anche se di non comune osservazione, un quadro che invece pone problemi di diagnosi è la cosiddetta "sabra dermatitis" ("sabra" è uno dei nomi vernacolari del fico d'India, *Opuntia ficus indica*), che si osserva in raccoglitori di fichi d'India<sup>10,11</sup> per doppio meccanismo patogenetico, diretto e aerotrasnesso. La superficie del frutto è ricoperta da glochidi che in sede di contatto diretto, poiché molto fragili, si spezzano e penetrano nella cute determinando un quadro papuloso piuttosto che vescicolare. Ancor più difficoltosa risulta, senza il dato anamnestico, la diagnosi delle forme aerotrasmesse, da noi osservate in due casi: in estate gli stessi glochidi diffondono nell'aria e poiché attraversano gli abiti inducono un quadro diffuso scabbia-simile. I fichi d'India devono quindi essere raccolti o maneggiati quando umidi e non nelle giornate ventilate. Si tenga conto, d'altra parte, che il lattice della stessa pianta ha proprietà irritanti e causa dermatiti eczematose.

#### *Fitoallergia da contatto*

Il meccanismo patogenetico è da contatto diretto, ma spesso anche indiretto o aerotrasnesso.

I pattern clinici sono quattro: il più comune è di tipo eritemato-edemato-vescico-bollosa in sedi di esposizione, quasi sempre di agevole diagnosi. Da differenziare da una dermatite da contatto "secca" delle mani da cause varie

Tabella II – Quadri clinico-patogenetici di fitodermatiti da contatto.

---

Dermatite da contatto irritante
Dermatite allergica da contatto
Fotodermatite da contatto irritante
Fotodermatite allergica da contatto
Dermatite da contatto irritante aerotrasnessa
Dermatite allergica da contatto aerotrasnessa
Orticaria da contatto
Ipercromie primitive
Reazioni granulomatose
Acne da cosmetici (estratti di piante)
Reazione persistente alla luce (post-fitofotodermatite)

---

è invece la “tulip dermatitis”, che interessa in particolare i polpastrelli per contatto con i bulbi; questo quadro, tuttavia, è di rara osservazione in Italia.

*Primula obconica*<sup>12</sup> e i legni tropicali possono essere causa di dermatite eritema polimorfo-simile, da differenziare dalle eruzioni da farmaci, in genere più infiammatorie ed essudative. L'esame istopatologico (spongiosi intraepidermica ed esocitosi linfo-mononucleare nella FDC, necrosi basale con bolla sottoepidermica nell'eritema polimorfo vero) e il dato anamnestico occupazionale (fioristi, industria del legno, falegnami, restauratori di mobili) chiariscono la diagnosi.

Nello stesso ambiente professionale, le polveri dei legni, diffuse nell'ambiente, sono causa di quadri aerotrasmessi, da differenziare dalle fotodermatiti (in queste non sono interessate le sedi “ombreggiate”, quali triangolo sottomentoniero, palpebre superiori, pieghe retroauricolari, cuoio capelluto)<sup>13</sup>. Aneddotici sono i casi di FDC aerotrasmissa da frammenti di foglie secche dispersi nell'aria in Paesi molto caldi. Negli Stati Uniti d'America si osservano forme aerotrasmesse da fumi di piante (poison ivy, poison oak) in combustione.

#### *Fitofotodermatite da contatto*

La potenziale fototossicità è indotta da piante contenenti furocumarine, in particolare 8- e 5-metossipsoralene (*Leguminosae*, *Moraceae*, *Rutaceae*, *Umbelliferae*).

Le forme da contatto irritante, molto più comuni rispetto alle allergiche, si presentano con tre diversi pattern clinici.

Nella fitofotodermatite tossica gli aspetti sono eritemato-bollosi, talora figurati, nelle sedi di contatto e fotosposte. Lo stesso quadro è comune alle forme allergiche: saranno i patch test a chiarire la diagnosi.

La dermatite striata bollosa pratense si realizza in presenza di più fattori concomitanti: piante contenenti furocumarine (in genere erbacee), cute bagnata ed esposizione al sole. Quando queste condizioni vengono rispettate, l'eruzione insorge entro poche o al massimo 48 ore dal contatto; la stessa, difficilmente riproducibile per i motivi prima detti, persiste per alcuni giorni con aspetti figurati e lascia una pigmentazione intensa e resistente.

La berloque dermatitis, di quasi impossibile riproducibilità sperimentale, insorgeva per

contatto con profumi contenenti furocumarine, cui doveva seguire l'esposizione (massimo entro 1-2 ore) al sole. L'eruzione, primitivamente pigmentaria con aspetti peculiari (i bordi più scuri rispetto al centro delle macule) in genere “a colata”, non dovrebbe più oggi essere osservata dal momento che la normativa europea permette l'impiego nei profumi soltanto di essenze (quasi sempre di bergamotto) defurocumarizzate.

#### *Orticaria da contatto*

La forma a patogenesi immunitaria può essere indotta virtualmente da tutte le piante o loro prodotti. Le manifestazioni sono localizzate in sede di contatto o generalizzate, con possibilità di reazioni anafilattiche, come nel caso del lattice dell'albero della gomma, *Hevea brasiliensis*.

Le piante che mediante i loro peli urticanti inducono reazioni di tipo tossico appartengono a quattro famiglie: *Urticaceae*, *Euphorbiaceae*, *Loasaceae* e *Hydrophyllaceae*.

Qualunque sia il meccanismo patogenetico, immunitario di tipo I o tossico, il quadro clinico non rimanda all'agente eziologico: sono al riguardo di fondamentale importanza l'anamnesi e i risultati dei test cutanei e di laboratorio.

#### *Ipercromie primitive*

Le piante possono indurre ipercromie mediante due meccanismi patogenetici. Il primo e più comune è quello da stimolazione primitiva dei melanociti, come nel caso della “berloque dermatitis”, o secondaria come sequela post-infiammatoria di fotoeruzioni da contatto.

L'altra modalità consiste nella “pigmentazione” cutanea senza la partecipazione dei melanociti. Agiscono con quest'ultimo meccanismo, ad esempio, il lawson (principio attivo di *Lawsonia inermis*: henné) e lo juglone (principio attivo di *Juglans regia*: noce). Entrambe le sostanze sono dei naftochinoni, i cui gruppi C=O attivati hanno affinità elettiva per il gruppo NH<sub>2</sub> degli aminoacidi della cheratina; da questa reazione derivano gruppi cromofori C=N (coniugati ad elettroni mobili) altamente pigmentanti. Questi gruppi C=N assorbono nel visibile, e particolarmente nel violetto, e riflettono il giallo e il rosso da cui deriva una gamma di colorazioni dal rosso-giallastro al marrone scuro.

Sostanza base dei cosmetici “autoabbronzanti”, meglio denominabili “pigmentanti”, è infatti il diidrossiacetone,  $\text{HOCH}_2\text{-C=O-CH}_2\text{OH}$ , che opera con identiche modalità<sup>14</sup>. In queste forme da chinoni, non immunitarie, è il dato anamnestico (l'impiego di henné in qualunque sede cutanea e lo smallamento delle noci in autunno alle mani) e il reperto clinico (mancanza di figurazione rispetto alle ipercromie melanocitarie secondarie da fitofodermatiti e assenza di bordo ipercromico rispetto alla “berloque dermatitis”) che devono guidare la diagnosi.

#### Reazioni granulomatose

Le spine di piante (soprattutto *Cactaceae*) che penetrano e rimangono nei tessuti cutanei causano reazioni granulomatose più o meno profonde, indifferenziabili dai granulomi da altri corpi estranei, se non dal punto di vista anamnestico.

#### Pseudofitodermatiti

In presenza di anamnesi positiva per contatto con piante è buona norma cominciare con l'escludere la possibilità di pseudofitodermatosi. Le piante, infatti, possono essere infestate da miceti e parassiti vari. I cereali possono essere infestati da acari.

Alcune dermatiti possono essere legate a contaminanti delle piante, quali erbicidi, pesticidi, acceleranti della crescita. La processionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*) in forestali e soprattutto gitanti in pinete induce lesioni strofulo-simili in sede di contatto diretto con i bruchi o più spesso diffuse su tutto l'ambito cutaneo. Queste ultime si realizzano con meccanismo aeromediato, in quanto i peli, che si staccano dall'animale con le contrazioni, diffondono nell'ambiente e attraversano gli abiti. Il meccanismo patogenetico del quadro clinico è traumatico e farmacologico, non immunitario, in quanto nei peli è contenuta una sostanza ad attività istaminergica<sup>15</sup>.

#### Presidi clinico-laboratoristici

Una volta sospettata con l'ausilio dei dati clinico-morfologici una FDC, si procede con la diagnosi eziologica di seguito schematizzata nei suoi punti basilari, “step by step”.

1. Il paziente deve raccogliere campioni di

tutte le piante con le quali può essere venuto a contatto, comprese quelle comunemente considerate “erbacce”. Ogni campione comprenderà la pianta per intero, ove possibile, oppure le sue varie porzioni (fiori, foglie, rami, radici, frutti, semi), in quanto gli antigeni possono differire da porzione a porzione.

Di ogni specie, o di ogni sua porzione, sono necessari tre campioni (da maneggiare con cura, senza rovinarli, e da trasportare in contenitori di plastica senza lasciarli seccare), da conservare temporaneamente in freezer: uno da utilizzare per l'identificazione della specie, uno per l'esecuzione dei test cutanei ed uno da conservare per eventuali test chimici di estrazione degli antigeni. E' contemporaneamente utile annotare la data (stagione) dell'episodio e l'area geografica del prelievo dei campioni.

2. E' obbligatoriamente necessario, prima di procedere con i test, identificare la specie. A questo scopo, non sono utili i nomi “colloquiali” o “vernacolari”: la stessa pianta può essere chiamata con nomi diversi nelle varie regioni e, di converso, lo stesso nome può essere usato per piante diverse. Per la identificazione, rivolgersi a botanici e tassonomisti delle università, addetti a giardini botanici, botanici del Ministero dell'Agricoltura, addetti ad erbari.

3. Dopo l'identificazione, si deve consultare la letteratura circa il potere irritante e/o allergizzante della specie. Al riguardo, sono necessari i nomi degli antigeni, le loro formule chimiche, le rispettive concentrazioni di impiego per i test cutanei e le sostanze in cui devono essere veicolati.

4. Una volta noto l'antigene, si consultano gli appositi cataloghi delle ditte specializzate nella preparazione di apteni già pronti alle concentrazioni e nei veicoli di impiego. Tutte le ditte che seguono dispongono di una “serie piante”: F.I.R.M.A. (Firenze), Lofarma (Milano), Trolab (Milano), Chemotechnique Diagent (Vellinge, Svezia), Martí-Tor (Barcellona, Spagna).

In caso di mancata disponibilità dell'antigene già pronto, si può ordinare lo stesso come sostanza “pura”, da diluire opportunamente, ad apposite aziende di materie prime (per es., Fluka-Sigma-Aldrich, Milano).

5. Qualora gli antigeni non fossero disponibili in commercio, si può procedere col testare le piante come tali con alcune raccomandazioni: a) non è necessario testare piante delle quali

è nota l'attività irritativa; b) bisogna utilizzare piante "mature", in quanto più allergeniche di quelle "immature"; c) è necessario utilizzare le porzioni di piante "fresche", in quanto con l'età si riduce il potere sensibilizzante; d) è necessario testare separatamente le varie porzioni della pianta per i motivi prima detti; e) è obbligatorio che i test vengano contemporaneamente, per ogni porzione della pianta, eseguiti in 20 soggetti volontari sani di controllo, al fine di evidenziare eventuali risposte di tipo irritativo. Perché una pianta o una sua porzione possa essere ritenuta allergizzante per il paziente in esame i test nei controlli devono essere, ovviamente, negativi.

6. Ove possibile, per i test si possono impiegare gli oli essenziali ("oleoresine") del commercio, da diluire opportunamente, riferendosi ai dati della letteratura. Altrimenti, si procede con le varie porzioni della pianta come segue: a) petali e foglioline, si schiacciano gentilmente; b) foglie e rametti, si sminuzzano con forbici; c) bulbi, si sminuzzano dopo rimozione degli strati secchi esterni; d) oggetti di legno, si ricava materiale mediante shaving; e) legni, si usano le polveri.

7. Per l'estrazione degli antigeni dai suddetti campioni si consigliano le seguenti norme che tengono conto anche della personale esperienza.

Gli estratti da preferire sono quelli in alcool, etere o acetone. Ovviamente, col tempo e l'evaporazione di questi solventi la concentrazione dell'allergene e il suo potere sensibilizzante aumentano<sup>16</sup>. E' pertanto necessario usare estratti preparati di volta in volta come segue: a) immergere il campione (trattato come sopra detto) per 30-60 secondi in etere; b) lasciare seccare per evaporazione; c) risospendere l'estratto secco in etere/acetone/etanolo/vaselina in concentrazioni dall'1% al 10%.

A proposito di quest'ultimo punto, ogni autore ha il proprio metodo procedurale, circa i veicoli di estrazione e la successiva diluizione. Quanto sopra riportato può risultare utile per la gran parte degli antigeni. E' bene, tuttavia, riferirsi alla letteratura per notizie su particolari apteni, soprattutto per quel che riguarda la concentrazione d'impiego che talora e per motivi vari può essere inferiore all'1%, come ad esempio nel caso delle oleoresine di *Toxicodendron*<sup>5</sup>, legni tropicali<sup>17</sup>, psoraleni<sup>18</sup> o allantolattone. In letteratura peraltro è segnalato il

rischio di sensibilizzazione attiva da antigeni di piante testati ad alte concentrazioni.

In caso di forte sospetto di allergia e patch test negativo, si pensi alla possibilità di tecnica errata: impiego di una porzione di pianta a scarso potenziale sensibilizzante (ad esempio, le foglie invece dello stelo del carciofo), estratto troppo vecchio, insufficiente concentrazione dell'antigene, mancata fotoesposizione del test.

8. Per quel che riguarda i patch test con le più comuni piante di *Compositae*, una volta trattata come riportato al punto 6, la porzione di pianta può essere testata direttamente in quanto usualmente l'antigene è ubicato superficialmente nei tricomi.

9. Per i test cutanei con alimenti si può procedere come segue.

a. "Rub test": si strofina gentilmente sulla cute della faccia flessoria dell'avambraccio un pezzetto dell'alimento crudo. In caso di sospetta orticaria da contatto, la lettura sarà immediata dopo 20 minuti. Le forme IgE-mediate sono da confermare mediante test immunologico *in vitro*.

b. "Scratch chamber test": può essere impiegato in caso di negatività del precedente. L'alimento, che quando secco va bagnato con carta bibula umida, viene applicato su cute scarificata (uno scratch da 5 mm) e coperto. La lettura si esegue dopo 20 minuti per eventuali reazioni immediate; la sede del test viene quindi ricoperta per effettuare letture a 1, 2 e 4 giorni potendosi verificare reazioni ritardate.

10. Per le modalità di esecuzione, di lettura e d'interpretazione delle risposte dei test cutanei, si rimanda alle "Linee guida SIDAPA su Dermatite da contatto", pubblicate su apposito numero monografico degli Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale<sup>19</sup>.

## Bibliografia

1. Lampe KF, Fagerström R. Plant toxicity and dermatitis: a manual for physicians. Baltimore, USA: The Williams and Wilkins Company, 1968.
2. Woods B, Calnan CD. Toxic woods. *Br J Dermatol* 1976; 94: Suppl. 13.
3. Mitchell J, Rook A. Botanical dermatology. Vancouver: Greengrass, 1979.
4. Hausen B. Woods injuries to human health. A manual. Berlin: Walter de Gruyter, 1981.
5. Benezra C, Ducombs G, Sell Y, et al. Plant contact derma-

- titis. Toronto: BC Decker Inc., 1985.
6. Angelini G, Vena GA. *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED, 1993-1997.
  7. Lovell CR. *Plants and the skin*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993.
  8. O'Malley M, Thun M, Morrison J, et al. Surveillance of occupational skin disease using the supplementary data system. *Am J Industr Med* 1988; 13: 291.
  9. Mathias CGT, Sinks TH, Seligman PJ, et al. Surveillance of occupational skin diseases: a method utilizing workers' compensation claims. *Am J Industr Med* 1990; 17: 363.
  10. Shanon J, Sagher F. Sabra dermatitis: occupational dermatitis caused by contact with prickly pear. *Derm Int* 1965; 4: 125.
  11. Shanon J, Sagher F. Sabra dermatitis: an occupational dermatitis simulating scabies due to handling of prickly pears. In: Simons R, Marchall J (eds). *Assays on tropical dermatology*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969; 85.
  12. Bonamonte D, Filotico R, Mastrandrea V, et al. Erythema multiforme-like contact dermatitis from primin. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 174.
  13. Angelini G, Vena GA. Airborne contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1992; 10: 123.
  14. Bonamonte D, Foti C, Angelini G. Hyperpigmentation and contact dermatitis due to *Juglans regia*. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 101.
  15. Bonamonte D, Profeta G, Foti C, et al. Uomo e la processionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2007; 61: 91.
  16. Mitchell JC. Contact allergy from plants. *Recent Adv Phytochem* 1975; 9: 119.
  17. Oleffe J, Dedeken H, Sporco G, et al. Dermatoses professionnelles provoquées par le bois tropicaux en Belgique. *Arch Belg Derm* 1974; 30: 75.
  18. Bonamonte D, Foti C, Lionetti N, et al. Photoallergic contact dermatitis to 8-methoxypsoralen in *Ficus carica*. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 343.
  19. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 43.

# Tossicità cutanea in corso di trattamento combinato con inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico e radioterapia

Paolo Lisi, Veronica Bellini e Leonardo Bianchi

**Riassunto.** Secondo US Food and Drug Administration ed European Medical Evaluation Agency, gli inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico (Epidermal Growth Factor, EGF), da soli o in associazione a radioterapia e/o chemioterapia citotossica (irinotecano, gemcitabina), trovano indicazione nel trattamento dei tumori epiteliali di alcuni distretti (polmone, distretto testa-collo, colon-retto, pancreas) e in determinate condizioni. In particolare, il trattamento combinato con un anticorpo monoclonale che inibisce i recettori di EGF (cetuximab) e la radioterapia ad alte dosi nei pazienti con tumore avanzato del distretto testa-collo è divenuta ufficiale dal 2006 essendo stato documentato un significativo aumento della durata media del controllo locoregionale del tumore, della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione. Da allora sono stati pubblicati alcuni studi su casistiche per lo più numericamente limitate e casi aneddotici, documentanti dati spesso contrastanti su frequenza e gravità delle reazioni avverse da radiazione (radiodermite) e da inibitori di EGF (reazione in sede di infusione, eruzione papulo-pustolosa). Il contrasto, tuttavia, potrebbe essere condizionato dalla diversa modalità di somministrazione degli anti-EGF (concomitante o a distanza dalla radioterapia). Pertanto, sarebbero auspicabili valutazioni prospettiche multidisciplinari (oncologi, radioterapisti, dermatologi), anche per precisare una migliore gestione della tossicità cutanea.

**Parole chiave:** tossicità cutanea, terapie antitumorali, terapie combinate, inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico, radioterapia, eruzione papulo-pustolosa, radiodermite, gestione.

**Summary.** *Cutaneous toxicity associated with combined epidermal growth factor receptor inhibitors and radiotherapy.* According to the US Food and Drug Administration and the European Medical Evaluation Agency, epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors (alone or in combination with radiotherapy and/or cytotoxic chemotherapy) are indicated in the treatment of squamous cell carcinomas of some sites (lung, head and neck, colorectum, pancreas) and in some conditions. In particular, the combined therapy with a monoclonal antibody against the EGFRs (cetuximab) and high-grade radiation has been approved in 2006 for the treatment of locally advanced head and neck carcinoma because locoregional progression, overall survival, and the progression free survival were significantly improved. Since then some clinical trials and anecdotal case reports have been published but the data on the frequency and severity of side effects of radiation (radiation dermatitis) and EGFR inhibitors (infusion reaction, papulopustular eruption) are conflicting. The contrast could be due to the different temporal administration of anti-EGFR drugs (during or some months after radiation treatment). Therefore, prospective multidisciplinary (oncologists, radiotherapists, dermatologists) evaluation of patients in combined regimens with greater attention to dermatologic adverse events would be desirable also for improving management strategies of dermatologic toxicity.

**Key words:** cutaneous toxicity, targeted anticancer therapies, combined treatments, epidermal growth factor receptor inhibitors, radiotherapy, papulopustular eruption, radiation dermatitis, management.

## Introduzione

Secondo US Food and Drug Administration ed European Medical Evaluation Agency, gli inibitori dei recettori del fattore di crescita

epidermico (Epidermal Growth Factor, EGF), da soli o in associazione a radioterapia e/o chemioterapia (irinotecano, gemcitabina), trovano indicazione nel trattamento dei tumori epiteliali di alcuni distretti e in determinate

condizioni. In particolare, si ritiene che il loro impiego sia giustificato nel trattamento dei carcinomi del polmone non a piccole cellule e di quelli del distretto testa-collo, del colon-retto, del pancreas e, a volte, della mammella e del rene, ma solo quando il tumore è localmente avanzato e pertanto non operabile, quando in fase metastatica, quando la chemioterapia non ha sortito effetti positivi o quando il paziente non tollera i chemioterapici (e in particolare irinotecano)<sup>1-8</sup>.

### I recettori del fattore di crescita epidermico

La famiglia dei recettori di EGF o ErbB risulta costituita da 4 differenti tipi di recettori (EGFR o ErbB1 o HER1, ErbB2/neu o HER2, ErbB3 o HER3, ErbB4 o HER4) che sono costituiti da glicoproteine transmembrana, provviste di un dominio extracellulare a cui si legano ligandi di natura varia, di un segmento transmembrana lipofilo e di un dominio intracellulare ad attività tirosinasi; questa ultima, tuttavia, manca nel recettore ErbB3<sup>9,10</sup>. La loro attivazione stimola numerose risposte cellulari, quali proliferazione, differenziazione, migrazione, apoptosi e angiogenesi<sup>9,11,12</sup>.

I recettori di EGF sono espressi a livello di tessuti vari e in particolare a livello di quelli di origine mesenchimale, neuronale e, soprattutto, epiteliale. L'epidermide ne è particolarmente ricca, anche perché il 90% circa della sua popolazione cellulare è costituito da cheratinociti. Negli adulti, tuttavia, l'espressione dei recettori è concentrata nello strato basale e subito al di sopra di questo, mentre nei feti avrebbe distribuzione più diffusa. Essi sono pure presenti nella guaina epiteliale esterna del follicolo pilifero, nelle cellule della ghiandola sebacea e della ghiandola sudoripara eccrina<sup>13-15</sup>. Nostri dati recenti<sup>16</sup> ne hanno confermato la distribuzione, ma hanno anche documentato una larga presenza di recettori di EGF nella porzione bulbare del follicolo pilifero e una loro distribuzione epidermica più diffusa in un quarto circa dei soggetti. I recettori di EGF, pertanto, sono più numerosi a livello delle zone epidermiche e annessiali con più intensa attività mitotica.

I recettori di EGF esplicano a livello della cute funzioni varie: oltre a stimolare la crescita dell'epidermide, a inibire la differen-

ziamento dei cheratinociti e a stimolarne la migrazione e l'apoptosi, regolano la sintesi di alcune chemochine infiammatorie, proteggono la cute contro i danni prodotti dalle radiazioni ultraviolette e accelerano la guarigione delle ferite<sup>15,17,18</sup>.

### Tossicità cutanea da inibitori dei recettori di EGF

I recettori di EGF hanno, nel complesso, distribuzione tissutale piuttosto limitata e ciò sembrerebbe spiegare la minore tossicità sistemica degli inibitori dei recettori di EGF rispetto agli agenti chemioterapici, e in particolare l'assenza di tossicità emopoietica<sup>19</sup>. Ciò nonostante, il blocco farmacologico non selettivo dei recettori di EGF, ai dosaggi utilizzati nelle patologie oncologiche prima richiamate, è causa frequente di reazioni avverse. Queste sono per lo più attese e si estrinsecano soprattutto a carico della cute e dei suoi annessi e dell'apparato digerente (diarrea, nausea e vomito). Si ritiene che il 90% circa dei pazienti in trattamento con panitumumab, l'85% di quelli che praticano cetuximab e il 75% di quelli che assumono erlotinib presentino tossicità cutanea<sup>20</sup>.

Le manifestazioni cutanee hanno morfologia variegata (tabella I): quella di gran lunga più comune e più precoce è l'eruzione papulo-pustolosa che è caratterizzata da lesioni follicolari e non, più o meno flogistiche, da migliari a meno che lenticolari, isolate o raggruppate, poco o nulla pruriginose. Sulla base della nostra esperienza<sup>22</sup>, le manifestazioni si localizzano soprattutto sull'estremo cefalico (volto e collo) e sul tronco (specie terzo superiore del dorso, scollo e sterno). Peculiare è il coinvolgimento del volto, dove viene in prevalenza interessata la zona T (guance, naso, fronte, regioni naso-geniene e periorale), con

Tabella I – Manifestazioni cutaneo-mucose da inibitori del fattore di crescita epidermico<sup>21</sup>.

Manifestazioni	Frequenza (%)
Eruzione papulo-pustolosa	60-80
Mucositi (stomatite, aftosi, blefarite)	2-36
Xerosi cutanea, prurito	4-35
Paronichia, fissurazioni polpastrelli	6-12
Alterazione crescita peli (alopecia, tricome-galia delle ciglia, ipertricosi del volto)	5-6
Orticaria, anafilassi	2-3



Figura 1 - Eruzione eritemato-papulo-pustolosa del volto (a) e del collo (b) da cetuximab.

frequente risparmio delle palpebre (figura 1). La localizzazione all'addome (e in particolare alla regione pubica), agli arti superiori (specie agli avambracci) e soprattutto agli arti inferiori è meno comune. Quella al cuoio capelluto è invece piuttosto frequente (35,5% nella nostra casistica), ma non sembra condizionata dalla coesistenza di alopecia androgenetica (5 su 30 casi, 16,7%). In rari casi si osserva necrosi cutanea con formazione di lesioni escarotico-ulcerative nerastre.

Le lesioni successivamente (in 3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> settimana) evolvono in squamo-croste sierematose e a volte mieliceriche, a cui segue (in 5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> settimana) la comparsa di xerosi e di aree eritemato-teleangectasiche che possono lasciare una pigmentazione bruna più o meno intensa e persistente.

Nel complesso, le manifestazioni papulopustolose del volto, specie in fase d'esordio, richiamano l'acne, ma non di rado assumono aspetto e distribuzione che possono mimare la rosacea. Ciò nonostante, noi riteniamo che la denominazione di eruzione papulo-pustolosa sia da preferire a quelle di eruzione acneiforme o di follicolite, anche perché dell'acne mancano i comedoni, perché le lesioni possono essere localizzate anche agli avambracci e alle gambe, perché non di rado sono pruriginose e rispondono al trattamento topico con farmaci antinfiammatori ma non con quelli antiacne.

Le infezioni cutanee sono piuttosto frequenti riscontrandosi in poco più di un terzo dei pazienti (38%), sono in gran prevalenza batteriche e causate da *Staphylococcus aureus* non di rado meticillina-resistente, ma anche

fungine (soprattutto *Candida albicans*) o virali (*Herpes simplex* e *Herpes zoster*)<sup>23</sup>. Quelle batteriche sono spesso denunciate dalla comparsa di croste mieliceriche, in prevalenza localizzate sulle sedi seborigine. Secondo Eilers *et al*<sup>23</sup> la comparsa delle infezioni non è in relazione con età e sesso dei pazienti, tipo di neoplasia o di farmaco anti-recettore di EGF utilizzato, precedenti radioterapie o chemioterapie, concomitante chemioterapia, uso di topici corticosteroidi, impiego profilattico di antibiotici.

### Tossicità cutanea da radiazioni ionizzanti

Tra le reazioni avverse acute da radiazioni (tabella II), le lesioni cutanee hanno frequenza molto elevata riscontrandosi nella gran maggioranza dei pazienti sottoposti a radioterapia. Le radiodermiti acute, ad esempio, sono riscontrate nel 58-99% dei pazienti irradiati per carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo<sup>24</sup> e sarebbero di tipo grave nel 20-25% dei casi<sup>25</sup>. La gravità della radiodermite, tuttavia, è condizionata da fattori vari, alcuni dei quali sono correlati alla modalità di utilizzazione della radiazione (dose totale, frazionata).

Tabella II - Reazioni avverse acute da radiazioni ionizzanti.

Radiodermiti	Alterazioni del gusto
Mucositi	Nausea
Xerostomia	Vomito
Perdita di peso	Dolore
Disfagia	Astenia

mento, dose delle singole somministrazioni, durata del trattamento, tipo di radiazione, energia) e altri alle caratteristiche cutanee dell'area irradiata (spessore dell'epidermide, complesso pilo-sebaceo, sedi soggette a confricazione)<sup>26,27</sup>.

Per graduare la gravità delle radiodermiti acute sono stati proposti vari sistemi (National Cancer Institute, Radiation Therapy Oncology Group, World Health Organization, European Organization for Research and Treatment of Cancer), ma al momento quello più utilizzato è il Common Terminology Criteria For Adverse Events del National Cancer Institute. L'attuale 4<sup>a</sup> versione<sup>28</sup> prevede una classificazione delle radiodermiti in 4 gradi: quelle di grado 1 sono caratterizzate da eritema lieve e da desquamazione secca; quelle di grado 2 da eritema moderato-vivace, da chiazze desquamative umide prevalentemente confinate alle pieghe cutanee e da edema moderato; quelle di grado 3 da desquamazione umida che deborda dalle pieghe cutanee, da facile sanguinamento indotto da traumi anche minimi o da abrasioni; quelle di grado 4 da necrosi cutanea o ulcerazione a tutto spessore del derma e da sanguinamento spontaneo nelle sedi coinvolte. La radiodermite cronica, che compare dopo mesi o anni dalla radioterapia, è invece caratterizzata da aspetto poichilodermico della cute (atrofia, macchie leuco- e melanodermiche, teleangectasie), (figura 2) alopecia, xerosi e, negli stadi più avanzati, da aree sclero-atrofiche, cheratosi e, a volte, da ulcerazioni e neoplasie.

### Tossicità cutanea da terapia combinata

La terapia combinata di un anticorpo monoclonale che inibisce i recettori di EGF (cetuximab) con la radioterapia ad alte dosi nei pazienti con tumore avanzato del distretto testa-collo è divenuta ufficiale nel 2006 dopo la pubblicazione di uno studio randomizzato, pollicentrico e internazionale, coordinato da James Bonner<sup>25</sup>. I risultati di questo lavoro hanno evidenziato un significativo aumento della durata media del controllo locoregionale del tumore (24,4 vs 14,9 mesi), della sopravvivenza globale (49,0 vs 29,3 mesi) e della sopravvivenza libera da progressione (17,1 vs 12,4 mesi) nei 211 pazienti in regime combinato rispetto ai 213 trattati con la sola radioterapia.

Relativamente alle reazioni avverse acute da radiazione, la loro frequenza non era aumentata dall'aggiunta di cetuximab. Le radiodermiti, in particolare, erano osservate nell'86% dei pazienti (vs 90% di quelli sottoposti a sola radioterapia) e nel 23% erano di grado 3 e 4 (vs 18%;  $p = 0,27$ ). Anche le reazioni avverse a cetuximab (rash acneiforme: 87%; reazioni in sede di infusione: 15%) erano giudicate moderate. Questi dati sono stati indirettamente confermati nel 2007 dallo stesso gruppo di ricerca<sup>30</sup>, che non ha riscontrato differenze qualitative/quantitative significative della qualità di vita correlata ai due schemi di trattamento.

Successivamente, però, sono state pubblicate alcune esperienze su casistiche cliniche piuttosto limitate da un punto di vista numerico, documentanti un'aumentata frequenza e gravità della radiodermite nei pazienti in trattamento con cetuximab e radioterapia<sup>31-33</sup>. Il dato sembrerebbe essere confermato da un recente studio retrospettivo internazionale condotto tramite questionario da 9 dei 111 Centri EORTC Radiation Oncology Group and Head and Neck Group interpellati<sup>34</sup>: nel 49% di 71 pazienti è stata riscontrata una radiodermite di grado 3 e 4, reversibile, non correlata con la dose di radiazione o con le comorbidità.

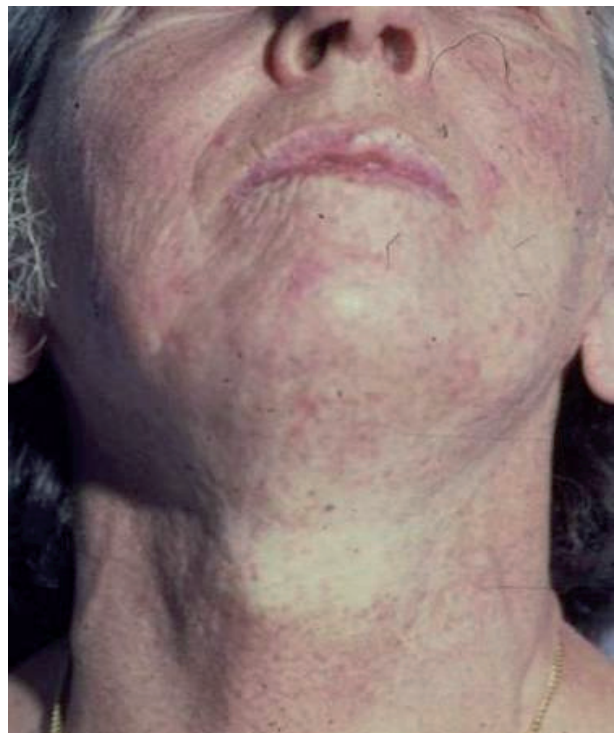


Figura 2 - Radiodermite cronica del collo.

Una recente metanalisi, effettuata da Tejwani *et al*<sup>35</sup>, ha indicato che l'aggiunta di un inibitore del recettore di EGF alla radioterapia aumenta significativamente l'incidenza delle reazioni avverse di grado elevato (radiodermite 31,3%, eruzione papulo-pustolosa acneiforme 16,1%, mucositi 47,4%) e soprattutto il rischio relativo di tossicità cutanea di grado elevato, sia per quanto riguarda la radiodermite (2,39) che i rash cutanei (3,1) e le mucositi (1,8).

Come spiegare questi risultati discordanti? Verosimilmente con la diversa modalità di selezione dei pazienti: lo studio di Bonner *et al*<sup>25</sup> è di tipo terzo e randomizzato, mentre quello di Giro *et al*<sup>34</sup> e di Tejwani *et al*<sup>35</sup> sono retrospettivi. Lo studio di Bonner *et al*<sup>25</sup>, inoltre, ha escluso dall'arruolamento i pazienti con pregresso tumore o già trattati con chemioterapia nei 3 anni precedenti e quelli con carcinoma del distretto testa-collo, già sottoposti a trattamento chirurgico o radioterapico.

Relativamente all'eruzione papulo-pustolosa da inibitori dei recettori di EGF nei pazienti in trattamento combinato, negli ultimi 3 anni sono comparsi in letteratura casi aneddotici contrastanti. In alcuni di questi, infatti, è stata evidenziata una maggiore gravità delle manifestazioni cutanee nell'area irradiata (figura 3) (in soggetti trattati con erlotinib<sup>36</sup>, cetuximab<sup>37,38</sup>, zalutumumab<sup>39</sup>), che invece non era coinvolta in altri (trattati con erlotinib<sup>40-43</sup>, cetuximab<sup>44,45</sup>). Il contrasto, tuttavia, potrebbe essere solo apparente, in quanto nei primi la somministrazione degli inibitori dei recettori di EGF era concomitante o ravvicinata alla radioterapia, mentre nei secondi seguiva la radioterapia a distanza più o meno lunga.

Si tratta di segnalazioni stimolanti che possono contribuire a chiarire, almeno in parte, alcuni meccanismi patogenetici della tossicità cutanea da farmaci anti-recettori di EGF. La mancata comparsa dell'eruzione cutanea nelle sedi irradiate è verosimilmente riconducibile alle alterazioni istopatologiche della cute indotte dall'esposizione cronica alle radiazioni ionizzanti e in particolare alla riduzione numerica delle cellule endoteliali dei piccoli vasi, al danno delle fibre elastiche e alla fibrosi da aumentata produzione di fibre collagene, mediata da transforming growth factor (TGF)- $\beta$ <sup>146</sup> e da verosimile attivazione dei recettori di EGF dei fibroblasti da parte delle radiazioni ionizzanti<sup>47</sup>. In considerazione di ciò è stato



Figura 3 - Eruzione papulo-pustolosa ed effluvium telogen in corso di trattamento combinato cetuximab-radioterapia.

prospettato che i farmaci anti-recettori di EGF non raggiungano la cute per il danno microvascolare<sup>44</sup> o non esplicano la loro azione sui recettori dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee in quanto distrutti dalla fibrosi<sup>36,42</sup> o perché funzionalmente alterati<sup>41,45</sup>.

### Gestione della tossicità cutanea

La gestione della tossicità cutanea da trattamenti combinati è stata recentemente oggetto di confronto tra 11 esperti internazionali<sup>24</sup>. Premesso che la radiodermite di grado 1 è ritenuta inevitabile e che al momento non sono disponibili trattamenti preventivi idonei a impedire il salto di grado<sup>24,48</sup>, è buona norma consigliare ai pazienti di evitare il contatto con alcuni possibili fattori irritanti di natura fisica (radiazioni ultraviolette, confrazioni da asciugamani e indumenti, grattamento) e chimica (profumi, deodoranti, alcol). Al pari è opportuno prevenire/ridurre la xerosi lavando la parte irradiata con saponi sintetici oleosi e trattandola con preparati topici idratanti/emollienti. Questi ultimi dovrebbero avere diversa formulazione in rapporto all'area cutanea coinvolta ed essere poco ricchi di sostanze grasse; è opportuno applicarli più volte

al giorno ma non prima dell'irradiazione.

Per le radiodermi di grado 2 e 3 possono essere utilizzati anche prodotti topici blandamente antinfiammatori (a base di ossido di zinco, acido ialuronico, trolamina e, per brevi periodi, corticosteroidi di bassa/media potenza) o blandamente antisettici (a base di clorexidina, triclosan), ma non quelli antibiotici se non nei casi in cui sia documentata una sovrainfezione. Nei soggetti con radiodermite di grado 4 il trattamento delle aree necrotiche e/o ulcerate varia da caso a caso e deve essere gestita da dermatologi esperti nella terapia delle cosiddette ulcere "difficili".

Anche la terapia dell'eruzione papulopustolosa, che rappresenta la reazione avversa più comune da farmaci anti-recettore di EGF, dovrà essere affidata a dermatologi esperti del settore, variando in rapporto alla gravità delle manifestazioni. In linea di massima, tuttavia, si avvale di farmaci topici (emollienti, schermi solari, corticosteroidi a bassa potenza, metronidazolo, clindamicina, inibitori della calcineurina) e sistemici (doxiciclina, azitromicina, metilprednisolone)<sup>49</sup>.

## Conclusioni

Sulla base dei dati della letteratura e dell'esperienza personale noi riteniamo che sarebbero auspicabili valutazioni prospettiche multidisciplinari dei pazienti in trattamento combinato con radioterapia e inibitori dei recettori di EGF, associati o meno a chemioterapici, per verificarne il grado di tossicità cutaneo-mucosa, così come studi clinici randomizzati per proporre schemi terapeutici e trattamenti profilattici in grado di ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse. Allo scopo sarà indispensabile il coinvolgimento di oncologi, radioterapisti e dermatologi.

## Bibliografia

- Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal growth factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 397.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337.
- Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 292.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567.
- Gridelli C, Bareschino MA, Schettino C, et al. Erlotinib in non-small cell lung cancer treatment: current status and future development. *Oncologist* 2007; 12: 840.
- Karamouzis MV, Grandis JR, Argiris A. Therapies directed against epidermal growth factor receptor in aerodigestive carcinomas. *JAMA* 2007; 298: 70.
- Messersmith WA, Hidalgo M. Panitumumab, a monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibody in colorectal cancer: another one or the one? *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4664.
- Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 485.
- Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor: an essential regulator of multiple epidermal functions *Eur J Dermatol* 2000; 10: 505.
- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787.
- Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell* 2002; 110: 669.
- Ciardello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160.
- Nanney LB, McKanna JA, Stoscheck CM, et al. Visualization of epidermal growth factor receptors in human epidermis. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 165.
- Nanney LB, Stoscheck CM, King LE Jr, et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 742.
- Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 803.
- Bellini V. Le reazioni avverse cutaneo-mucose agli inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico: reperti immunostochimici e genetici. 10° Congresso nazionale SIDAPA (Perugia, 4-6 novembre 2010).
- Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 505.
- Mitchell EP, Pérez-Soler R, van Cutsem E, et al. Clinical presentation and pathophysiology of EGFR1 dermatologic toxicities. *Oncology* 2007; 21 (suppl 5): 4.
- Dancey J, Sausville EA. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 296.
- Helwick C. Skin toxicity of targeted therapies: prophylaxis can protect against rash. *Elservier Global Medicine News* 2009.
- Agero AL, Dusza SW, Andrade CB, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657.
- Lisi P, Bianchi L. Le reazioni avverse cutaneo-mucose agli inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico: manifestazioni cliniche e stadiazione. 10° Congresso nazionale SIDAPA (Perugia, 4-6 novembre 2010).
- Eilers RE Jr, Gandhi M, Patel JD, et al. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 47.
- Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and co-existing acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008; 19: 142.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 2006; 354: 567.
- Sitton E. Early and late radiation-induced skin alterations. Part I: mechanisms of skin changes. *Oncol Nurs Forum* 1992; 19: 801.
- Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J*

- Am Acad Dermatol 2006; 54: 28.
28. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.2. [http://BiomedGD/CTCAE4/Terminology – Skin and subcutaneous tissues disorders](http://BiomedGD/CTCAE4/Terminology-Skin%20and%20subcutaneous%20tissues%20disorders).
  29. Curran D, Giralt J, Harari HK, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2191.
  30. Curran D, Giralt J, Harari HK, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2191.
  31. Bölke E, Gerber PA, Lammering G, et al. Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 105.
  32. Lord HK, Junor E, Ironside J. Cetuximab is effective, but more toxic than reported in the Bonner trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 96.
  33. Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, et al. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2009; 90: 172.
  34. Giro C, Berger B, Bölke E, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 2009; 90: 166.
  35. Tejwani A, Wu S, Jia Y, et al. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer* 2009; 115: 1286.
  36. Lacouture ME, Hwang C, Marymont MAH, et al. Temporal dependence of the effect of radiation on erlotinib-induced skin rash. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2140.
  37. Mydin AR, Armstrong JG. Acneiform rash secondary to cetuximab plus head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 85: 171.
  38. Berger B, Belka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. *Radiation Oncol* 2008; 3: 5.
  39. Eriksen JG, Overgaard M. Late onset of skin toxicity induced by GFr-inhibitors. *Radiother Oncol* 2009; 90: 280.
  40. Mitra SS, Simcock R. Erlotinib induced skin rash spares skin in previous radiotherapy field. *J Clin Oncol* 2006; 16: 28.
  41. Gerber PA, Enderlein E, Homey B, et al. Radiation-induced prevention of erlotinib-induced skin rash is transient: a new aspect toward the understanding of epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous adverse effects. *J Clin Oncol* 2007; 13: 4697.
  42. Yalçın S, Dizdar Ö, Yalçın B, et al. Sparing of previously irradiated skin from erlotinib-induced acneiform rash. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 178.
  43. Acharya J, Lyon C, Bottomley DM. Folliculitis-perifolliculitis related to erlotinib therapy spares previously irradiated skin. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 154.
  44. Bossi P, Liberatoscioli C, Bergamini C, et al. Previously irradiated areas spared from skin toxicity induced by cetuximab in six patients: implications for the administration of EGFR inhibitors in previously irradiated patients. *Ann Oncol* 2007; 18: 601.
  45. Kanakamedala MR, Packianathan S, Vijayakumar S. Lack of cetuximab induced skin toxicity in a previously irradiated field: case report and review of the literature. *Oncology* 2010; 5: 38.
  46. Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1990; 57: 751.
  47. Gueven N, Dittmann K, Mayer C, et al. Bowman-Birk protease inhibitor reduces the radiation-induced activation of the EGF receptor and induces tyrosine phosphatase activity. *Int J Radiat Biol* 1998; 73: 157.
  48. Elliott EA, Wright JR, Swann RS, et al. Phase III trial of an emulsion containing trolamine for the prevention of radiation dermatitis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group trial 99-13. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2092.
  49. Lisi P. Le reazioni avverse cutaneo-mucose agli inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico: prevenzione e terapia. 10° Congresso nazionale SIDAPA (Perugia, 4-6 novembre 2010).

## Fotoinvecchiamento e tanoressia

Domenico Bonamonte

**Riassunto.** L'incidenza delle neoplasie cutanee tende ad aumentare nonostante gli sforzi della campagna educativa sui danni da eccessiva fotoesposizione e sull'impiego di schermanti solari. Un motivo di insuccesso della campagna potrebbe essere quello dell'esistenza di soggetti con particolari caratteristiche demografiche (adolescenti e giovani adulti, in particolare di sesso femminile), che non solo si espongono continuamente al sole senza alcuna protezione, ma fanno uso continuo anche di mezzi di abbronzatura "indoor". Questa dipendenza dall'abbronzatura, detta anche tanoressia, potrebbe essere legata a complesse motivazioni, psicologiche, sociali o organiche. Nell'attesa che il meccanismo dell'insorgenza della tanoressia venga chiarito, è auspicabile, oltre all'educazione sull'impiego di schermanti solari, una normativa che regoli modalità di impiego e di manutenzione di lampade, docce e lettini di abbronzatura; l'uso di questi apparecchi dovrebbe essere vietato prima dei 18 anni.

**Parole chiave:** fotoesposizione, protettori solari, radiazioni ultraviolette, fotoinvecchiamento, tanoressia, abbronzatura "indoor".

**Summary.** *Photoaging and tanorexia.* With age, the skin undergoes a number of changes that have profound effect on function of this organ. The most important changes involve loss of elasticity, failure of protective barrier function of the skin and predisposition to cutaneous cancer. The effects of aging does not only affect the elderly, but it can start from the age of 30-40 years. The majority of the changes in fact are due to cumulative, excessive exposition to the sun during the life time. The clinical features of photodamaged skin differ depending on the skin type: obviously, the gross appearance of the photoaging is evident in subjects with fair skin, who show atrophic skin changes, dysplastic lesions and epidermal malignancies. Recently, the media attention concerns the rising of incidence of skin cancers despite the extensive educational efforts for decreasing the exposure to sun and non solar UV light (UVL). Numerous studies have in fact shown that knowledge about the harmful effects of UVL often fails to alter tanning behavior: particularly young adults continue to use any skin photoprotection strategies either in case of sun exposure or the use of tanning salons. A possible mechanism for tanning dependence ("tanorexia") could be the release of endogenous opioids during the UVR exposure. However, although some authors found increased plasma levels of endorphins during UVR exposure, others have failed to demonstrate the same effect. Apart from the biopsychological reasons of tanning dependence, in addition to the promotion of sunscreens, legal government restrictions are mandatory for the use of indoor tanning, in particular with regard to children and teenagers.

**Key words:** photoexposition, sunscreens, ultraviolet radiation, photoaging, tanorexia, indoor tanning.

### Introduzione

Dalla letteratura emerge chiaramente che l'incidenza di neoplasie cutanee di tipo melanocitario e non melanocitario continua ad aumentare nonostante gli intensi sforzi educazionali diretti alla salutare riduzione di esposizione a radiazioni ultraviolette (RUV) naturali o non

solari. Come già riportato in precedenti occasioni<sup>1, 2</sup>, ci sembra utile pertanto un continuo aggiornamento sul tema al fine di poterne chiarire i complessi meccanismi. La presente nota prende in considerazione alcuni aspetti del problema: il rapporto fra fotoinvecchiamento e carcinomi epiteliali, il trattamento della cute fotodanneggiata e la fotodipendenza.

Tabella I – Alterazioni cutanee da “aging” cronologico e “photoaging” (modificata da Rabe et al<sup>3</sup>).

Cellula/ Sistema	Alterazione
Cheratinociti	↓ Proliferazione e differenziazione ↓ Funzione barriera ↓ Abilità a riparazione DNA
Melanociti	↓ Numero ↓ Tempo di vita e risposta a fattore di crescita
Cellule di Langerhans	↓ Numero del 20-50% ↑ Anormalità morfologiche
Sistema immune	↓ Funzione cutanea ↑ Immunosoppressione UVA-indotta
Fibroblasti	↓ Numero ↓ Risposta a fattore di crescita ↑ Fibroblasti iperplastici
Elastina	↓ Contenuto in microfibrille ↓ Porosità e frammentazione ↑ Elastosi
Collagene	↓ Collagene totale ↑ Frammentazione ↑ Concatenamento crociato
Rete vasale dermica	↑ Perdita strutturale
Sottocutaneo	↑ Perdita strutturale
Sistema nervoso	↓ Innervazione facciale ↑ Innervazione tronco ↓ Tolleranza al freddo
Vitamina D	↓ Produzione
Miscellanea	↑ Ritardata guarigione ferite ↑ Secchezza cutanea

### Fotoinvecchiamento e carcinomi epiteliali

La cute subisce nel tempo numerose alterazioni che ne modificano profondamente le funzioni, fra cui perdita di elasticità, decremento delle proprietà protettive di barriera e predisposizione al cancro (tabella I)<sup>3</sup>. Al determinismo di queste alterazioni contribuisce sia l'invecchiamento cronologico “aging” che, e soprattutto, i danni da fotoesposizione “photoaging”: si ritiene infatti che l'80% dell'invecchiamento facciale sia legato ad esposizione a RUV<sup>4,5</sup>.

A rafforzare questa considerazione c'è il dato dell'insorgenza di neoplasie cutanee in sedi fotoesposte già prima dei 30 anni<sup>6-10</sup>, pur in presenza di danni differenti in base al fototipo. A quest'ultimo riguardo, infatti, nei caucasici di fototipo I e II il fotodanneggia-

mento induce “esaurimento proliferativo” delle strutture cutanee (atrofia, depigmentazione focale, pseudocicatrici stellate, rughe, elastosi) e displasie (neoplasie), mentre nei fototipi III e IV insorge “iperplasia protettiva” delle stesse strutture (ispessimento, pigmentazione, ruvidezza, rughe profonde)<sup>11</sup>. E' importante comunque sottolineare che nel determinismo del cancro cutaneo alla luce ultravioletta possono associarsi altri agenti ambientali, in particolare in ambiente professionale (tabella II)<sup>12</sup>.

### Trattamento della cute fotodanneggiata

Le strategie di prevenzione/trattamento del fotodanneggiamento, in accordo con Rabe et al<sup>3</sup>, possono essere divise in tre gruppi. La prevenzione primaria, mirata alla riduzione dei fattori di rischio prima dell'insorgenza del danno, si avvale dei fotoprotettori ad ampio spettro nell'intero range degli UVB e UVA<sup>1,2</sup>. Il trattamento secondario, al fine di posporre o attenuare i segni del fotoinvecchiamento, si avvale di presidi vari (acido retinoico, vitamine antiossidanti A, C ed E). La strategia terziaria di trattamento della cute severamente danneggiata consiste nell'impiego di presidi fisico-chimici piuttosto costosi e variamente invasivi (peeling chimico, botulino, laser, micro-dermoabrasione, filler).

### Fotodipendenza

Di recente, in letteratura si parla con insistenza dei cosiddetti “malati” dell'abbronzatura, e cioè di soggetti che, pur a conoscenza dei possibili danni, avvertono l'impellente e irrinunciabile necessità di esporsi continuamente al sole e/o alle RUV non solari. Questa dipendenza dall'abbronzatura viene definita “tanoressia”. Il termine deriva dal greco “όρεξη”= appetito e dal tardo latino “tanare” = conciare, probabilmente perché per la concia delle pelli si usava la corteccia di “aluetanus”, ontano, ricca di tannini, polifenoli presenti in varie piante e frutti che con l'esposizione all'aria e alla luce gradualmente si ossidano scurendosi; le stesse pelli, così conciate, assumono un colore bruno più o meno intenso.

Tabella II – Reazioni avverse acute da radiazioni ionizzanti associate ad agenti ambientali (modificata da Yuspa<sup>12</sup>).

Agente	Soggetti a rischio	Via di esposizione	Tipo neoplasia
Radiazione UV	Popolazione generale Professioni “outdoor”	T	MB, CBC, CSC, M
Fumo di sigaretta	Fumatori	T, S	CSC
Fuliggine	Spazzacamini	T	CSC
Coal tar, pece	Lavoratori carbon fossile Metallurgici	T	CSC
Oli minerali	Macchinisti Lavoratori tessili	T, S	CSC
Arsenico	Lavoratori agricoltura	T, S	MB, CBC, CSC
4',4-Dipiridile	Lavoratori pesticidi	T	MB, CSC
Bifenili policlorinati	Petrochimici	T, S	M
Reagenti lavaggio a secco	Addetti lavanderie	T, S	CBC
Lana di vetro	Isolatori	T	CBC
Psoraleni (PUVA)	Psoriasici	T, S	CBC, CSC, M
Mostarda azotata	Pazienti con LCTC	T	CSC
Radiazioni ionizzanti	Varie affezioni cutanee	T	CBC, CSC

T = topica  
S = sistemica  
MB = morbo di Bowen  
CBC = carcinoma basocellulare

CSC = carcinoma squamocellulare  
M = melanoma  
LCTC = linfoma cutaneo T-cellulare

Da studi al riguardo condotti emerge che la dipendenza dalle RUV può essere “caratterizzata” da alcune peculiarità demografiche e comportamentali: i tanoressici sono infatti adolescenti o giovani adulti, prevalentemente di sesso femminile, di estrazione sociale elevata e con fototipo III-IV (secondo il modello di Fitzpatrick). Ovviamente, sono soggetti che a quella “outdoor” estiva fanno seguire sedute continue di abbronzatura “indoor”; fanno inoltre largo uso di prodotti autoabbronzanti, ma non di fotoprotettori, e seguono regimi dietetici stretti<sup>13</sup>. Queste abitudini di vita sottendono chiaramente grosse motivazioni, fra cui il miglioramento della propria immagine a beneficio di una maggiore sicurezza di sé e di più facili possibilità di socializzazione<sup>14-16</sup>.

Il problema della tanoressia, tuttavia, sembra non si esaurisca qui. Dal momento che questa particolare dipendenza porterà sicuramente a patologie cutanee estetiche e forse anche neoplastiche, e poiché in alcuni casi la stessa raggiunge limiti esagerati paragonabili ad altri comportamenti a rischio

(alcolismo, droghe), si sta facendo strada l'idea che a monte della tanoressia ci possa essere una causa organica.

Un possibile meccanismo che spieghi la dipendenza dal sole può essere rappresentato dal rilascio di oppioidi endogeni durante l'esposizione ai RUV<sup>17-20</sup>. La produzione di endorfine endogene a livello cutaneo dopo esposizione alla luce solare potrebbe cioè “rafforzare” il desiderio di esposizione e spiegare in alcuni casi l'esagerata dipendenza dall'abbronzatura<sup>21</sup>. Si tenga conto peraltro che il danno delle RUV sul DNA a livello del nucleo del cheratinocita induce attivazione di p53, che a sua volta regola l'espressione del gene che codifica lo stesso peptide precursore (prooppiomelanocortina) di  $\beta$ -endorfine ed ormone melanocito-stimolante<sup>22,23</sup>. Tuttavia, mentre alcuni studi hanno evidenziato un significativo aumento dei livelli di  $\beta$ -endorfine e  $\beta$ -lipoproteine dopo UVA-irradiazione<sup>17,18</sup>, in altri invece non è stata osservata differenza significativa nei livelli di oppioidi plasmatici fra soggetti fotoesposti e non<sup>24,25</sup>. Da un altro

studio, che prende in considerazione soggetti con dipendenza da abbronzatura "indoor" (lampade e lettini), è emerso inoltre che parte degli stessi ha disturbi affettivi (ansia e depressione) e/o dipendenza da fumo e stimolanti vari (cocaina, amfetamine)<sup>26</sup>.

## Conclusioni

Pur nei loro limiti circa la definitiva spiegazione patogenetica della tanoressia, gli studi richiamati sembrano di notevole importanza perché aprono la strada all'approfondimento di un fenomeno sociale che interessa fasce sempre più larghe di soggetti. Essi potrebbero peraltro spiegare lo scarso successo educativo della campagna sugli effetti nocivi a lungo termine della fotoesposizione, come riscontrato da vari autori<sup>13, 19, 21, 26, 27</sup>.

In realtà, in base ai dati a disposizione, rimane ancora difficile stabilire se il fenomeno della tanoressia sia soltanto un problema psicologico o sottenda altre implicazioni di natura organica. L'eventuale riscontro di assenza di tanoressia in soggetti "costretti" alla fotoesposizione per patologie cutanee (psoriasi, vitiligine) o per attività lavorative "outdoor" (marinai, manovali, contadini, alpinisti, skipper), come osservato da alcuni eminenti studiosi del settore<sup>28</sup>, potrebbe peraltro non essere sufficiente a far ritenere il fenomeno di sola natura psicologica: a parte altre possibili considerazioni, si tratta comunque, in particolare nella seconda evenienza, di soggetti più o meno costantemente abbronzati.

Rimane ad ogni modo mandatoria la necessità di continuare ad intensificare la campagna sulla fotoprotezione, non solo mediante il corretto impiego delle creme solari, ma anche attraverso una normativa che regolamenti modalità d'impiego e di manutenzione di lampade, docce e lettini di abbronzatura. L'uso di queste apparecchiature, comunque da scoraggiare, dovrebbe quantomeno essere legalmente vietato prima dei 18 anni, come avviene, sia pure con restrizioni solo fino ad età più basse, negli Stati Uniti d'America<sup>21</sup>. I centri di abbronzatura debbono a loro volta attenersi a norme ben precise, sia di ordine più propriamente medico (necessità di certificati che attestino le condizioni di salute del soggetto) che tecnico (manutenzione costante

dell'apparecchio circa spettro e quantità di radiazione emessa). E' necessario infine chiarire i meccanismi della dipendenza dal sole: nell'eventuale presenza di cause organiche, infatti, la suddetta campagna educativa potrebbe rivelarsi insufficiente da sola a ridurre i rischi legati alla fotoesposizione.

## Bibliografia

1. Bonamonte D, Foti C, Lionetti N, et al. Fotoprotezione: nuovi confini. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 10.
2. Bonamonte D, Foti C, Angelini G. I cosmetici aiutano a conciliare cute e sole. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2010; 64: 18.
3. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn P, et al. Photoaging: mechanism and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1.
4. Vitto J. Understanding premature skin aging. *N Engl J Med* 1977; 337: 1463.
5. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CN, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005; 294: 681.
6. Kligman AM, Balin AK. Aging of human skin. In: Balin AK, Kligman AM (eds): *Aging of the skin*. New York: Raven Press, 1989.
7. Lavker RM. Cutaneous aging: chronologic versus photoaging. In: Gilchrist BA (ed). *Photodamage*. Malden: Blackwell Science Inc., 1995.
8. Lavker RM. Quantitative assessment of cumulative damage from repetitive exposure to suberythemogenic doses of UVA in human skin. *Photochem Photobiol* 1995; 62: 348.
9. Yaar M, Gilchrist BA. Biochemical and molecular changes in photoaged skin. In: Gilchrist BA (ed). *Photodamage*. Malden: Blackwell Science Inc., 1995.
10. Kochevar IE. Molecular and cellular effects of UV radiation relevant to chronic photodamage. In: Gilchrist BA (ed). *Photodamage*. Malden: Blackwell Science Inc., 1995.
11. Yaar M, Gilchrist BA. Photoaging: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 2007; 157: 884.
12. Yuspa SH. Aging and epithelial skin cancer. In: Rhein LD, Fluhr JW (eds). *Aging skin: current and future therapeutic strategies*. USA, IL: Alluredbooks, 2010: 81.
13. Heckman CJ, Egleston BL, Wilson DB, et al. A preliminary investigation of the predictors of tanning dependence. *Am J Health Behav* 2008; 32: 451.
14. Miller AG, Ashton WA, McHoskey JW, et al. What price attractiveness? Stereotype and risk factors in suntanning behaviour. *J App Soc Psychol* 1990; 20: 1272.
15. Jones JL, Leary MR. Effects of appearance-base admonitions against sun exposure on tanning intentions in young adults. *Health Psychol* 1994; 13: 86.
16. Clarke VA, Williams T, Arthey S. Skin type and optimistic bias in relation to the sun protection and suntanning behaviours of young adults. *J Behav Med* 1997; 20: 207.
17. Levins PC, Carr DB, Fisher JE, et al. Plasma beta-endorphin and beta-lipoprotein response to ultraviolet radiation. *Lancet* 1983; 2a (8342): 166.
18. Belon PE. UVA exposure and pituitary secretion. Variations of human lipoprotein concentrations (beta LPH) after UVA exposure. *Photochem Photobiol* 1985; 42: 327.
19. Feldman SR, Liguori A, Kucenic M, et al. Ultraviolet exposure is a reinforcing stimulus in frequent indoor tanners. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 45.
20. Kaur M, Liguori A, Lang W, et al. Introduction of withdrawal-like symptoms in a small randomized controlled trial of opioid blockade in frequent tanners. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 709.
21. Warthan MM, Uchida T, Wagner RF. UV light tanning as a type of substance-related disorder. *Arch Dermatol* 2005;

- 141: 963.
22. Cui R, Widlund HR, Feige E, et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* 2007; 128: 853.
23. Fisher DE, James WD. Indoor tanning. Science, behavior, and policy. *New Engl J Med* 2010; 363: 901.
24. Wintzen M, Ostijn DM, Polderman MC, et al. Total body exposure to ultraviolet radiation does not influence plasma levels of immunoreactive beta-endorphin in man. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 256.
25. Gambichler T, Bader A, Voj Vodice M, et al. Plasma levels of opioid peptides after sunbed exposures. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1207.
26. Mosher CE, Danoff-Burg S. Addiction to indoor tanning. Relation to anxiety, depression, and substance use. *Arch Dermatol* 2010; 146: 412.
27. Monfrecola G, Fabbrocini G, Posteraro G, et al. What do young people think of sunbathing, skin cancer and sunbeds? A questionnaire survey among Italians. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 15.
28. Pelletta C. Tanoressia: c'è una causa organica? *Dermakos* 2010; 6: 14.

## Le correlazioni clinico-anamnestiche e i risultati dei test cutanei allergodiagnostici nelle reazioni avverse cutaneo-mucose ad antibatterici sistemici

Luca Stingeni, Francesca Raponi, Katharina Hansel, Daniela Agostinelli e Paolo Lisi

**Riassunto.** *Introduzione:* il percorso diagnostico delle reazioni avverse a farmaci (RAF) non è agevole e il corretto approccio clinico-anamnestico ne rappresenta l'indispensabile fase iniziale. Questo, infatti, consente di prospettare il nesso di causalità tra il farmaco assunto e le manifestazioni cutaneo-mucose da esso indotte. Al fine di ottimizzare tale approccio recentemente abbiamo proposto sei classi di correlazioni clinico-anamnestiche (CCA): "certa", "molto probabile", "probabile", "dubbia", "non correlazioni", "non precisabile". La seconda fase del percorso diagnostico prevede l'esecuzione dei test cutanei allergodiagnostici (TCA) (patch test, prick test e test intradermico), anche se la loro attendibilità è spesso condizionata da fattori tecnici. *Obiettivi:* i) validare i criteri proposti per definire le classi di CCA mediante i risultati dei TCA eseguiti in soggetti con RAF cutaneo-mucose da antibatterici sistemici; ii) individuare le eventuali correlazioni tra le reazioni positive ai TCA e la morfologia clinica delle RAF o il tipo di farmaco in causa. *Materiali e metodi:* sono stati esaminati retrospettivamente i dati clinico-anamnestiche e i risultati dei TCA eseguiti in 451 soggetti (292 F, 159 M) con RAF cutaneo-mucose verificatesi in corso di terapia con antibatterici sistemici. I pazienti sono stati distribuiti nelle 6 classi di CCA e, all'interno di ciascuna di esse, sono state individuate le reazioni positive ai TCA. Queste, inoltre, sono state distribuite in relazione alla morfologia delle RAF e al tipo di farmaco in causa. *Risultati:* nel 32,2% dei casi è stata identificata una delle prime 3 CCA e soprattutto quella "molto probabile" (26,8%). Nei rimanenti pazienti la CCA più frequente (53,2%) era quella "non precisabile". Il 18,1% dei soggetti ha presentato reazioni positive ai TCA; il test più frequentemente positivo è stato il test intradermico (65,9%). Le CCA con maggiore prevalenza di reazioni positive erano quella "certa" (29,4%) e quella "molto probabile" (24,8%), con significatività statistica rispetto a quanto osservato nelle altre CCA ( $p=0,01$ ). Le reazioni positive ai TCA avevano prevalenza maggiore nelle RAF a patogenesi IgE-mediata, specie quando causate dai betalattamici, rispetto a quelle a patogenesi ritardata. *Conclusioni:* i dati di questo studio sembrano validare i criteri da noi proposti per definire le CCA nelle RAF cutaneo-mucose da antibatterici. L'elevato numero dei soggetti inseriti nella CCA "non precisabile" conferma le difficoltà dell'approccio clinico-anamnestico specie quando si debbano inquadrare RAF fortemente retrodatate.

**Parole chiave:** reazioni avverse a farmaci, classi di correlazioni clinico-anamnestiche, test cutanei allergodiagnostici, antibatterici sistemici.

**Summary.** *Clinical anamnestic correlations and skin test results in skin adverse drug reactions to systemic antibacterials.* *Background:* diagnosis of adverse drug reactions (ADR) is not easy and the correct clinical anamnestic approach represents the first step. This allows you to define the imputability criterion, *ie* the causal link between the drug and the skin manifestations induced by it. In order to optimize this approach, six classes of clinico-anamnestic correlations (CAC) were recently identified by us: "certain" "very likely," "likely," "dubious," "no correlation", "indeterminable". The second diagnostic step includes the performance of allergological skin tests (AST) (patch test, prick test and intradermal test), although their reliability is influenced by technical factors. *Objectives:* i) to validate the proposed criteria to define CAC classes through AST performed in patients with skin ADR from systemic antibacterials; ii) to determine possible correlations between positive reactions to AST, ADR clinical morphology and drug involved. *Materials and methods:* we retrospectively examined clinical data, medical history and AST results performed in 451 subjects (292 F, 159 M) with skin ADR arising during therapy with systemic antibacterials. Patients were distributed in the six classes of CAC; positive reactions to AST within each of classes were identified. Finally AST positive reactions in relation to ADR morphology and type of drug involved were analyzed. *Results:* in 32.2% of cases were identified 1 of the 3 first CAC, especially "very likely" (26.8%). In the remaining patients the most frequent CAC was "indeterminable" (53.2%). 18.1% of the subjects had positive reactions to AST; the most frequent positive AST was the intradermal test (65.9%). CAC with higher prevalence of positive reactions were "cer-

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@med.unipg.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 22 marzo 2011.

tain" (29.4%) and "very likely" (24.8%), with statistical significance compared to that observed in other CAC ( $p=0.01$ ). Positive reactions to AST were more frequent in ADR with IgE-mediated pathogenesis and caused by betalactams than in cell-mediated ADR. *Conclusions*: our data seem to validate the criteria proposed by us to define the CAC in skin ADR induced by antibacterials. The large number of subjects included in the CAC "indeterminable" confirms the difficulty to clinical anamnestic approach in such patients, especially in cases of long lasting past ADR.

**Key words:** adverse drug reactions, clinical anamnestic correlation classes, skin tests, systemic antibacterials.

## Introduzione

Le reazioni avverse a farmaci (RAF) sono ancora oggi definite come "risposte ad un medicinale, dannose ed impreviste, che si manifestano a dosaggi normalmente impiegati nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una patologia, o per il ripristino, la correzione o la modificazione di funzioni fisiologiche"<sup>1</sup>, definizione coniata circa 40 anni or sono dalla World Health Organization<sup>2</sup>. Le RAF cutaneo-mucose da antibatterici sono tra le più frequenti, presentando un'incidenza compresa tra l'1% e il 5% della popolazione generale; i farmaci più spesso implicati sono i betalattamici, con estrinsecazioni cliniche prevalenti rappresentate da eruzioni esantematiche e orticaria, con o senza angioedema<sup>3</sup>. La patogenesi può essere immunomediata: in questo caso le eruzioni sono imprevedibili, non correlate all'attività farmacologica dell'antibatterico sensibilizzante e dose-indipendenti. Tali RAF rientrano nell'eterogeneo gruppo delle RAF imprevedibili, al pari di quelle da intolleranza, idiosincrasiche e pseudoallergiche (20-25% delle RAF); queste si differenziano da quelle

prevedibili che sono molto frequenti (75-80%), dipendenti dall'azione farmacologica del farmaco e dose-dipendenti<sup>4</sup>.

La diagnosi di RAF cutaneo-mucosa non è agevole, nonostante la pubblicazione delle linee guida elaborate da EAACI (European Academy Allergology and Clinical Immunology)<sup>5</sup> e da ESCD (European Society of Contact Dermatitis)<sup>6</sup>. Il percorso diagnostico inizia con un corretto approccio clinico-anamnestico; questo consente d'identificare il criterio d'imputabilità, ovvero il nesso di causalità fra le manifestazioni cutaneo-mucose osservate e/o riferite e la somministrazione del farmaco<sup>7</sup>. Tale criterio è di tipo "estrinseco" quando desunto dai dati della letteratura o da quelli del dossier di farmacovigilanza, e "intrinseco" quando basato sui dati clinico-anamnestici cronologici (tempo di latenza, evoluzione e reintroduzione, accidentale e non, del farmaco sospetto) e semeiologici (morfologia delle manifestazioni cutaneo-mucose)<sup>8</sup>. Quest'ultimo è stato da noi rivisitato e ampliato, tanto che abbiamo prospettato<sup>9</sup> e poi precisato<sup>10</sup> 6 classi di correlazioni clinico-anamnestiche (CCA) (tabella I).

Tabella I – Classi di correlazioni clinico-anamnestiche<sup>10</sup> nelle più comuni reazioni avverse cutaneo-mucose a farmaci.

Classi	Caratteristiche			
Classe I : certa	Se ricidiva della sintomatologia per assunzione fortuita del farmaco sospetto o di un cross-reagente			
	anafilassi	Durata del periodo di latenza: orticaria/ angioedema	eruzioni esantematiche	eritema fisso
Classe II : molto probabile*	< 3 h	< 1 gg	< 3 gg	< 1 gg
Classe III : probabile°		> 5 gg	> 5 gg	
Classe IV : dubbia °		3-5 gg	3-5 gg	
Classe V : non correlazione*	> 3-4 h	> 1 gg	> 3-4 gg	> 3-4 h
Classe VI : non precisabile	Se anamnesi non in grado di precisare la precedente assunzione del farmaco sospetto o di un cross-reagente			

h = ore; gg = giorni

\* farmaco o cross-reagente già assunto in precedenza; ° farmaco o cross-reagente non assunto in precedenza

Il secondo gradino del percorso diagnostico è rappresentato dall'esecuzione dei test cutanei allergodiagnostici (TCA), ovvero di patch test (PT), prick test (PrT) e test intradermico (TI). La loro attendibilità, tuttavia, è condizionata da fattori tecnici, quali limitata conoscenza delle concentrazioni ottimali e dei veicoli più idonei, basso peso molecolare dei farmaci, ruolo eziologico dei metaboliti, esecuzione temporale dei TCA. Nonostante ciò, i dati preliminari di un nostro precedente lavoro sulle RAF cutaneo-mucose hanno documentato che la prevalenza delle reazioni positive ai TCA era maggiore per gli antibatterici rispetto agli altri composti farmacologici.

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di validare i criteri proposti per individuare le 6 classi di CCA. Allo scopo sono stati esaminati, retrospettivamente, i dati clinico-anamnestici dei pazienti con RAF da antibatterici sistemici e i risultati dei TCA, allo scopo di precisare la prevalenza delle reazioni positive a PT, PrT e TI con antibatterici sistemici nelle 6 classi di CCA. Sono state pure esaminate, come obiettivo secondario, le eventuali correlazioni tra le reazioni positive ai TCA e la morfologia clinica delle RAF o il tipo di farmaco in causa.

## Materiali e metodi

Sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche i dati clinico-anamnestici e i risultati dei TCA eseguiti in 451 pazienti con RAF cutaneo-mucose ad antibatterici sistemici (292 F, 159 M; età media 43,5 anni, range 3–85 anni), osservate e/o riferite nell'ambulatorio di Dermatologia

allergologica della nostra Sezione nell'ultimo quinquennio. In particolare sono stati elaborati i dati relativi a: morfologia clinica della RAF, principio attivo e eccipienti dei farmaci sospettati, indicazione terapeutica, posologia, modalità di somministrazione e durata d'esposizione al farmaco, periodo di latenza (ovvero durata dell'intervallo di tempo intercorso tra l'inizio dell'assunzione del farmaco e l'insorgenza della RAF), andamento delle manifestazioni cliniche dopo la sospensione del farmaco sospettato, farmaci assunti nel passato (con particolare riferimento a quelli cross-reagenti) ed eventuali precedenti RAF, farmaci assunti negli ultimi anni e ben tollerati.

Sulla base di questi dati clinico-anamnestici i pazienti sono stati distribuiti nelle 6 classi di CCA da noi definite<sup>10</sup> (tabella I).

Tutti i soggetti inclusi nello studio, dopo l'acquisizione del consenso informato e scritto, erano stati sottoposti a TCA (PT, PrT e TI) con gli antibatterici sistemici riportati nella tabella II e con modalità derivante da nostre precedenti esperienze<sup>11</sup>. Questa, in particolare, prevedeva l'iniziale esecuzione del PT, seguita, in caso di negatività, dal PrT; se questo risultava negativo, veniva effettuato il TI.

L'elaborazione statistica tra CCA e risultati dei TCA è stata effettuata mediante il test del  $\chi^2$ .

## Risultati

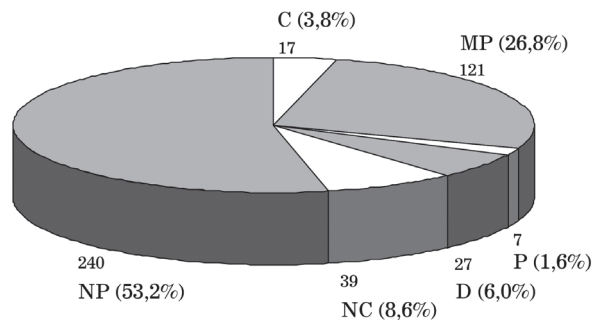
La valutazione retrospettiva delle cartelle cliniche ha documentato che solo in 30 dei 451 pazienti le RAF erano in atto al momento

Tabella II – Principi attivi e concentrazioni impiegati per l'esecuzione dei test cutanei allergodiagnostici.

Patch test <sup>o</sup>	Prick test*	Test intradermico*
Eritromicina 25%	Eritromicina 2%	Benzilpenicillina G sodica 0,6%
Gentamicina 25%	Gentamicina 4%	Amoxicillina/acido clavulanico 2%
Ciprofloxacina 10%	Ciprofloxacina 0,5%	Ampicillina sodica 2%
Sulfametossazolo 10%	Sulfametossazolo 1%	Cefazolina sodica 2%
Benzilpenicillina G sodica 6%	Benzilpenicillina G sodica 0,6%	Cefuroxima sodica 2%
Amoxicillina 5%	Amoxicillina 2%	Ceftriaxone sodico 2%
Amoxicillina/acido clavulanico 5%	Amoxicillina/acido clavulanico 2%	Cefotaxime sodico 2%
Ampicillina sodica 5%	Ampicillina sodica 2%	
Cefazolina sodica 5%	Cefazolina sodica 2%	
Cefuroxima sodica 5%	Cefuroxima sodica 2%	
Ceftriaxone sodico 5%	Ceftriaxone sodico 2%	
Cefotaxime sodico 5%	Cefotaxime sodico 2%	

<sup>o</sup> in vaselina; \* in soluzione fisiologica, tranne eritromicina (in alcol) e sulfametossazolo (in dimetilformammide)

della nostra valutazione, risultando pertanto pregresse nel 93,3% dei casi. La distribuzione delle reazioni avverse cutaneo-mucose ad antibatterici nelle 6 classi di CCA è riportata nella figura 1. Da questa emerge che solo in 145 soggetti la sintomatologia era riconducibile alle prime 3 classi di CCA e in particolare a quella “certa” in 17 (3,8%), a quella “molto probabile” in 121 (26,8%), a quella “probabile” in 7 (1,6%). I rimanenti 306 pazienti risultavano distribuiti nelle altre 3 classi: 27 (6,0%) in quella “dubbia”, 39 (8,6%) in quella “non correlazione” e 240 (53,2%) in quella “non precisabile”.



C = certa; MP = molto probabile; P = probabile;  
D = dubbia; NC = non correlazione; NP = non precisabile

Figura 1- Distribuzione delle 451 reazioni avverse cutaneo-mucose ad antibatterici nelle 6 classi di correlazioni clinico-anamnestiche.

Reazioni positive ai TCA sono state osservate nel 18,1% dei pazienti (82/451) (tabella III). Nella maggioranza dei casi (54/82; 65,9%) è risultato positivo il TI; seguivano, in ordine decrescente, il PT (23/82; 28,0%) e il PrT (5/82; 6,1%). Relativamente alla prevalenza delle rea-

zioni positive osservate nel totale delle RAF in rapporto ai singoli TCA, questa era pari al 12,8% per il TI (54/423), al 5,1% per il PT (23/451) e all'1,1% per il PrK (5/428).

Per quanto riguarda la prevalenza delle reazioni positive ai TCA nelle singole classi di CCA (tabella III), questa è risultata maggiore nelle classi “certa” (5/17; 29,4%) e “molto probabile” (30/121; 24,8%) rispetto a quelle “probabile” (0/7), “dubbia” (1/27; 3,7%) e “non correlazione” (3/39; 7,7%). E' stata riscontrata un'elevata frequenza di TCA positivi nei pazienti con RAF cutaneo-mucose di classe “non precisabile” (43/240; 17,9%), ma il dato era atteso. Ciò nonostante, il confronto tra la somma delle reazioni positive osservate nelle classi “certa” e “molto probabile” (35/138) vs quella delle rimanenti classi di CCA (47/313) era statisticamente significativo ( $p=0,01$ ).

I risultati dei TCA in rapporto alla morfologia delle manifestazioni cliniche e al tipo di farmaco antibatterico in causa sono riportati nella tabella IV.

## Discussione

L'approccio diagnostico delle RAF cutaneo-mucose rappresenta da sempre una grande sfida per il dermatologo. Le difficoltà sono riconducibili per lo più al fatto che nella grande maggioranza dei casi si tratta di RAF anamnestiche; queste, in quanto tali, sono spesso associate a un'anamnesi farmacologica non ottimale, soprattutto quando l'evento si è realizzato molto tempo prima dell'osservazione specialistica.

Tabella III - Prevalenza delle reazioni positive ai test cutanei allergodiagnostici nelle 6 classi di correlazioni clinico-anamnestiche.

	C	MP	P	D	NC	NP	Totale
Totale	29,4% (5/17)	24,8% (30/121)	--- 0/7	3,7% (1/27)	7,7% (3/39)	17,9% (43/240)	18,1% (82/451)
Patch test	5,9% (1/17)	7,5% (9/121)	--- (0/7)	--- (0/27)	2,5% (1/39)	5,1% (12/240)	5,1% (23/451)
Prick test	--- (0/16)	1,3% (2/112)	--- (0/7)	--- (0/27)	--- (0/38)	1,3% (3/228)	1,1% (5/428)
Test Intradermico	25,0% (4/16)	17,4% (19/110)	--- (0/7)	3,3% (1/27)	5,1% (2/38)	12,6% (28/255)	12,8% (54/423)

C = certa; MP = molto probabile; P = probabile; D = dubbia; NC = non correlazione; NP = non precisabile

La modalità da noi proposta per definire le classi di CCA è stata validata dall'analisi delle reazioni positive ai TCA nelle singole CCA. Le positività, infatti, sono risultate significativamente più frequenti ( $p=0,01$ ) nelle classi "certa" (29,4%) e "molto probabile" (24,8%) rispetto alle altre. L'elevato numero di reazioni positive riscontrate nei pazienti in classe "non precisabile" (17,9%) è riconducibile, verosimilmente, al fatto che in questi soggetti alcune RAF non sono state incluse tra

L'anamnesi, infatti, non riesce a precisare sempre tutti i criteri necessari per la definizione delle classi di CCA. In particolare, nei nostri pazienti in classe "non precisabile" non è stato sempre possibile determinare la durata del periodo di latenza e, in un numero minore, la storia farmacologica, ovvero l'eventuale precedente assunzione dell'antibatterico in causa o di un composto chimicamente ad esso correlato.

La prevalenza delle reazioni positive ai

Tabella IV- Risultati dei test cutanei allergodiagnostici in rapporto alla morfologia clinica delle reazioni avverse a farmaci (RAF) e al tipo di antibatterico in causa.

	No. RAF	Reazioni positive							
		Totale		Patch test		Prick test		Test intradermico	
<b>Morfologia clinica</b>									
SOA	217	43/217	19,8	12/217	5,5	2/205	1,0	29/146 <sup>o</sup>	19,9
Eruzioni esantematiche	88	15/88	17,0	6/88	6,8	1/82	1,2	8/58 <sup>#</sup>	13,8
Eritema fisso	42	5/42	11,9	5/42	11,9	0/37	---	0/26 <sup>s</sup>	---
Altre RAF	104	19/104	18,2	0/104	---	2/104	1,9	17/74 <sup>*</sup>	23,0
<b>Antibatterici in causa</b>									
Penicilline	185	47/185	25,4	13/185	7,0	1/172	0,6	33/171	19,3
Cefalosporine	134	29/134	21,6	9/134	6,7	1/125	0,8	19/124	15,3
Eritromicina	51	1/51	2,0	0/51	2,0	1/50	2,0	NE	
Ciprofloxacina	49	2/49	4,1	0/50	---	2/50	4,0	NE	
Sulfametossazolo	19	1/19	5,2	1/19	5,2	0/18	---	NE	
Altri	13	2/13	15,4	0/13	---	0/13	---	2/9 <sup>oo</sup>	15,4

SOA = sindrome orticaria-angioedema; NE: non eseguito

Test intradermico: non eseguito per non solubilità del principio attivo in soluzione fisiologica in <sup>o</sup>53, <sup>#</sup>23, <sup>s</sup>11, <sup>\*</sup>28 e <sup>oo</sup>4 pazienti

quelle "certe" o "probabili" per carenza dei dati relativi alla storia farmacologica. Il dato, pertanto, merita di essere verificato con studi metodologicamente analoghi ma condotti con modalità prospettica su RAF in atto o quanto meno cronologicamente ravvicinate alla raccolta dei dati clinico-anamnestici.

La distribuzione dei pazienti, esaminati con modalità retrospettiva nelle sei classi di CCA, evidenzia che solo nel 32,2% della nostra casistica è stato possibile identificare una delle prime tre classi di CCA e in particolare quella "molto probabile" nel 26,8% dei casi. Merita di essere sottolineato che nel rimanente 67,8% dei casi la maggior parte dei soggetti (53,2%) era inclusa nella classe di CCA "non precisabile", a conferma delle difficoltà correlate con l'approccio anamnestico, specie quando è necessario ricostruire eventi molto retrodatati.

TCA (18,1%) è risultata inferiore a quanto recentemente riportato in altri studi<sup>12,13</sup>. Il dato è verosimilmente in rapporto al fatto che i pazienti con RAF cutaneo-mucose inclusi nel nostro studio erano consecutivi e non selezionati. Il nostro studio ha confermato che il TI era il test *in vivo* più sensibile<sup>14,15</sup>, sia in rapporto al totale delle reazioni positive ai TCA (65,9%) che al totale delle RAF (12,8%). Il dato è ovviamente sottostimato in quanto, come prima ricordato, i pazienti con PT o PrT positivo non sono stati sottoposti a TI (5,1%), al pari di quelli nei quali il farmaco incriminato non era idrosolubile e pertanto non testabile per via intradermica (22,0%).

Relativamente agli obbiettivi secondari del nostro studio, è emersa una maggiore prevalenza delle reazioni positive ai TCA nella SOA (19,8%) rispetto alle eruzioni esantematiche e

all'eritema fisso (20/130, 15,4%). Il TI si conferma il test *in vitro* più frequentemente positivo (69,1% di tutte le reazioni positive), soprattutto nelle SOA (19,9%, 29 reazioni "immediate") piuttosto che nelle RAF a patogenesi ritardata (8/84, 9,5%; 6 reazioni "immediate", 2 reazioni "ritardate"). E' stato confermato, in accordo con i dati della letteratura<sup>16</sup>, il ruolo diagnostico del patch test nell'eritema fisso, anche se la percentuale di positività è risultata inferiore alle attese.

I betalattamici nel loro insieme sono risultati più frequentemente positivi ai TCA (76/319, 23,8%) rispetto ai composti appartenenti alle altre classi farmacologiche (6/132, 4,5%). Tuttavia, poiché la maggior parte delle reazioni positive osservate ai betalattamici era riconducibile al TI (52/76, 68,4%), è verosimile che la percentuale di reazioni positive ai TCA con altri farmaci possa essere condizionata dall'impossibilità di allestire il TI con macrolidi, chinolonici e sulfamidici in quanto non solubili in soluzione fisiologica.

In conclusione, i risultati di questo nostro studio documentano che nei soggetti con RAF cutaneo-mucose da antibatterici l'individuazione delle classi di CCA, effettuata sulla base di un corretto e completo approccio clinico-anamnestico, è un utile strumento per la gestione di tali pazienti.

## Bibliografia

1. Bousquet P-J, Demoly P, Romano A, et al. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA2LEN platform. The Galenda project. *Allergy* 2009; 64: 194.
2. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. *Tech Rep Ser WHO* 1972; 498: 1.
3. Bigby M. Incidence, prevalence and the rates of cutaneous reactions to drugs. *JEADV* 2000; 4: 435.
4. Bach S, Bircher AJ. Drug hypersensitivity reactions: from clinical manifestations to an allergologic diagnosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 213.
5. Demoli P, Kropf R, Bircher A, et al. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 999.
6. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321.
7. Bégaud B. Criteria of imputability in accidents of drug-induced origin. *Rev Prat* 2000; 50: 1803.
8. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation): actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985; 40: 111.
9. Zeppa L, Raponi F, Stingeni L, et al. I test cutanei nelle reazioni avverse cutaneo-mucose a farmaci: risultati di uno studio retrospettivo in 648 pazienti. Poster premiato al 3° Congresso nazionale unificato di Dermatologia e Venereologia (Roma, 6-9 giugno 2007).
10. Lisi P, Stingeni L. Utilità delle correlazioni clinico-anamnestiche nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci. *Ann Ital Dermatol Allergol Clin Sper* 2010; 64: 32.
11. Lisi P, Lapomarda V, Stingeni L, et al. Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 151.
12. Bursztejn AC, Rat AC, Tréchet P, et al. Results of skin tests to assess drug-induced allergy. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137: 688.
13. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 517.
14. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961.
15. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153.
16. Barbaud A. Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136: 635.

## Cheiliti da contatto: allergia o irritazione?

Monica Corazza, Stefania Zauli, Michela Ricci, Giulia Toni e Alessandro Borghi

**Riassunto.** *Obiettivo:* valutare la frequenza di sensibilizzazione da contatto in un gruppo selezionato di pazienti affetti da cheilite ed individuare gli allergeni più frequentemente coinvolti. *Materiali e metodi:* è stata condotta un'analisi retrospettiva su 33 pazienti afferiti con diagnosi clinica di cheilite. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) ed eventuali serie integrative. *Risultati:* sono state riscontrate complessivamente 29 positività, ma sono state valutate rilevanti solo 12 di queste (alcoli della lanolina, profumi mix, aldeide formica, propolis, balsamo del Perù, Kathon CG<sup>®</sup>, carvone, isoeugenolo, propil gallato, butil-idrossitoluene e butil-idrossianisolo). *Conclusioni:* la maggior parte delle cheiliti eczematose è risultata di natura irritativa. Le cheiliti allergiche da contatto rappresentavano il 24,2% delle cheiliti esaminate ed erano più frequenti nel sesso femminile. I patch test rappresentano un esame fondamentale per distinguere queste due forme.

**Parole chiave:** cheilite allergica da contatto, cheilite da contatto irritante, patch test.

**Summary.** *Contact cheilitis: allergy or irritation? Background:* Eczematous cheilitis is an inflammatory condition of the lips that is due to endogenous factors (atopic cheilitis) or exogenous factors such as cosmetics, pharmaceuticals, food and dental materials. The cheilitis due to exogenous factor can be divided into irritant and allergic contact cheilitis. The diagnosis of eczematous cheilitis is based on a careful history, physical examination and patch testing performed with conventional allergens, additional series and personal products in appropriate concentrations and vehicle. *Objectives:* the aim of this study is to assess the frequency of contact sensitivity in a selected group of patients with cheilitis and identify the allergens more frequently involved. *Materials and methods:* 33 patients with cheilitis referred to the Dermatology Section of the University of Ferrara. 14 patients presented an unspecified cheilitis, 9 presented a desquamative cheilitis, 2 a chronic cheilitis, 1 a dystrophic cheilitis and 1 a vesicular-crusted cheilitis. In 4 patients, cheilitis was associated with a perioral dermatitis, whereas in 2 patients the eczematous dermatitis involved all the face. All patients were patch tested with the allergens of SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) standard series and some additional series suspected of having contributed to patient cheilitis. In particular, Fragrance series was tested in 30 patients, Antimicrobials-Preservatives series in 18 patients and Emulsifiers series in 16 patients. The Odontotechnics series was tested in 9 patients, because of a history suggesting a relationship between cheilitis and odontoiatric procedures. *Results:* 33 patients (28 females and 5 males) with a mean age of 49 years (range 23-91) were enrolled in the study. The mean duration of cheilitis was 12.8 months; it was longer in males (15 months) than in females (12.4 months). A personal history of atopy was recorded in 6 patients (all females). Allergic contact cheilitis was diagnosed in 8 patients (7 females and 1 male) (24.2%); 3 females had a personal history of atopy. Positive reactions to lanolin alcohols, fragrance mix, formaldehyde, propolis, Myroxylon pereirae resin (balsam of Peru), Kathon CG<sup>®</sup>, carvone, isoeugenol, propyl gallate, butylhydroxytoluene and butylhydroxyanisole were considered relevant. *Conclusions:* the major part of eczematous cheilitis is irritant. Allergic contact cheilitis represents about 24% of eczematous cheilitis. They are more common in females, probably in relation to a widespread use of cosmetics. A history of atopy was commonly found in patients with cheilitis, suggesting a predisposition in atopic subjects to develop allergic cheilitis. Allergens more frequently involved are components of cosmetic products such as lanolin, perfumes, natural substances such as propolis and preservatives such as Kathon CG<sup>®</sup>. Patch test is of primary importance in performing the diagnosis and differentiating irritant contact cheilitis from allergic ones.

**Key words:** allergic contact cheilitis, irritant contact cheilitis, patch test.

## Introduzione

Le cheiliti sono reazioni infiammatorie delle labbra che possono insorgere primitivamente sul vermiglio od essere la conseguenza di processi flogistici della cute periorale o più raramente della mucosa con coinvolgimento secondario dei prolabi<sup>1</sup>.

Le cheiliti eczematose possono essere di natura endogena (cheilite atopica) o essere causate da fattori esogeni come cosmetici, farmaci, alimenti o materiale odontoiatrico. Queste ultime possono, a loro volta, essere distinte in cheiliti da contatto irritante (CCI) e cheiliti allergiche da contatto (CAC)<sup>2</sup>.

La diagnosi delle cheiliti eczematose si basa su un'attenta anamnesi, sulla valutazione dell'obiettività e sull'esecuzione di patch test con allergeni convenzionali ed eventualmente con prodotti d'uso, in concentrazioni e veicoli appropriati<sup>3,4</sup>.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la frequenza della sensibilizzazione da contatto in un gruppo di pazienti affetti da cheilite ed individuare gli allergeni più frequentemente coinvolti.

## Materiali e metodi

E' stato condotto uno studio retrospettivo su una serie di 33 pazienti pervenuti con diagnosi clinica di cheilite all'ambulatorio allergologico della Clinica dermatologica dell'Università di Ferrara. I pazienti erano stati inviati dal medico specialista o dal medico di famiglia per esecuzione di patch test nel sospetto di una cheilite di natura allergica.

In 14 dei 33 pazienti era stata posta diagnosi di cheilite non altrimenti specificata, in 9 di cheilite desquamativa, in 2 di cheilite cronica, in 1 di cheilite distrofica e in 1 di cheilite vescico-crostosa. In 4 pazienti la cheilite si associava ad un quadro di dermatite eczematosa periorale, mentre in 2 pazienti la dermatite eczematosa coinvolgeva altre sedi del volto.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) 2005, integrata con 6 allergeni (resina *para*-toluensulfonamidoformaldeidica, cocamidopropilbetaina, quaternium 15, disperso rosso 1, imidazolidinil

urea, propolis). In base ai dati anamnestici ed ai risultati ottenuti con la serie standard, i pazienti sono stati sottoposti ad ulteriori patch test con serie integrative e con eventuali prodotti d'uso. In particolare in 30 pazienti è stata testata la serie Profumi, in 18 la serie Conservanti ed Antimicrobici e in 16 la serie Emulsionanti e Disperdenti. La serie Odontotecnici è stata saggiata in 9 pazienti, in quanto l'anamnesi suggeriva un rapporto causale con precedenti procedure odontoiatriche. In 16 pazienti sono stati testati anche i prodotti d'uso sospetti.

Tutti gli allergeni sono stati applicati utilizzando Haye's test Chambers® (F.I.R.M.A. Spa, Firenze). La lettura dei test è stata effettuata a 48 ore (D2) e a 72 ore (D3).

## Risultati

Dei 33 pazienti in studio, 28 erano di sesso femminile e 5 di sesso maschile; l'età media era di 49 anni (range 23-91). La durata media di malattia è risultata pari a 12,8 mesi (1-84 mesi), con una durata media maggiore nei maschi (15 mesi) rispetto alle femmine (12,4 mesi). Un'anamnesi positiva per atopia è stata riscontrata in 6 pazienti (18,1%), tutte di sesso femminile.

La serie standard SIDAPA ha evidenziato 20 reazioni positive in 13 pazienti; 3 pazienti presentavano positività multiple (tabella I). Gli allergeni risultati positivi con maggior frequenza sono stati i metalli, in particolare nichel solfato (6 pazienti) e cobalto cloruro (2 pazienti), ritenuti per i nostri pazienti non rilevanti. Sono stati invece giudicati rilevanti per la patologia in atto, alcoli della lanolina, profumi mix, aldeide formica, propolis, balsamo del Perù, Kathon CG®.

La serie Profumi, testata in 30 pazienti, ha rivelato 2 positività: una a carvone e una a isoeugenolo, considerate entrambe rilevanti. La serie Conservanti ed Antimicrobici è stata applicata in 18 pazienti; 2 hanno presentato positività multiple, rispettivamente a fenilmercurio acetato e a thimerosal, e ad Euxyl K 400® e thimerosal. In entrambi i casi le positività sono state giudicate non rilevanti.

Per quanto riguarda la serie Emulsionanti e Disperdenti, utilizzata in 16 pazienti, solo in un caso si è osservata positività rilevante a

Tabella I – Risultati dei patch test in 33 pazienti affetti da cheilite.

Serie testate e allergeni positivi	Maschi	Femmine	Totale	Rilevanza
<i>SIDAPA</i>				
Alcoli della lanolina	0	1	1	1
Profumi mix	0	1	1	1
Diamino difenilmetano	0	1	1	0
Aldeide formica	0	1	1	1
Propolis	0	2	2	2
Nichel solfato	0	6	6	0
Potassio bicromato	0	1	1	0
Cocamidopropilbetaina	0	1	1	0
Cobalto cloruro	0	2	2	0
Disperso rosso 1	0	1	1	0
Disperso giallo 3	0	1	1	0
Balsamo del Perù	1	0	1	1
Kathon CG®	0	1	1	1
<i>Profumi</i>				
Carvone	0	1	1	1
Isoeugenolo	0	1	1	1
<i>Conservanti/antimicrobici</i>				
Fenilmercurio acetato	0	1	1	0
Thimerosal	0	2	2	0
Euxyl K 400®	0	1	1	0
<i>Emulsionanti/disperdenti</i>				
Propil gallato	0	1	1	1
<i>Odontotecnici</i>				
Butil-idrossitoluene	0	1	1	1
Butil-idrossianisolo	0	1	1	1
Totale	1	28	29	12

propil gallato. Infine con la serie Odontotecnici abbiamo osservato una positività rilevante a butil-idrossitoluene e a butil-idrossianisolo in 1 dei 9 pazienti testati.

In 16 pazienti sono stati saggiati anche prodotti d'uso, per un totale di 62 patch test. Solo in 3 pazienti femmine non atopiche sono state riscontrate reazioni positive, in un caso al dentifricio e in 2 casi al rossetto in uso. In queste 3 pazienti non sono state evidenziate positività rilevanti, né ad allergeni della serie SIDAPA né a quelli delle serie integrative testate.

In 8 pazienti (24,2%), 7 femmine ed 1 maschio, è stata diagnosticata una CAC (patch test positivo ad allergeni rilevanti). Di questi, 3 femmine presentavano una storia personale di atopia, mentre 2 femmine non atopiche mostravano positività rilevanti multiple. Nei restanti 25 pazienti (75,8%), di cui 21 femmine e 4 maschi, è stata posta diagnosi di CCI.

## Discussione

La frequenza di positività ai patch test in pazienti affetti da cheilite può arrivare, secon-

do la letteratura, fino al 72%<sup>5</sup>; tuttavia questo valore così elevato, come sottolineato dagli stessi autori, potrebbe essere stato influenzato dai rigorosi criteri di selezione dei pazienti, tutti affetti da cheilite eczematosa cronica.

La diagnosi di CAC, posta in base alle positività rilevanti osservate, può variare dal 18 al 34%<sup>2,6,7</sup>. Il valore del 24%, evidenziato nel nostro studio, risulta essere in linea con quanto riportato in letteratura. È stato dimostrato che la CAC è di più comune riscontro in soggetti di sesso femminile, con rapporto femmine:maschi variabile da 9:1 a 7:3<sup>6,7</sup>. Questo dato sarebbe imputabile ad un ampio utilizzo di prodotti cosmetici per le labbra da parte delle donne che le espongono più frequentemente a potenziali allergeni. Anche nella nostra casistica, la CAC è stata individuata più frequentemente in pazienti di sesso femminile (F:M = 7:1).

Per la stessa ragione, secondo alcuni autori<sup>8</sup>, le cheiliti eczematose sarebbero più frequenti in soggetti che ricoprono impieghi lavorativi a contatto ripetuto con il pubblico e che quindi richiedono una maggiore cura dell'aspetto estetico.

I nostri risultati mostrano inoltre una di-

screpanza, anche se non significativa, nella durata media di malattia, maggiore in soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile. Ciò conferma una maggiore attenzione delle donne verso l'aspetto estetico e la patologia e quindi una ricerca più precoce di un trattamento risolutivo<sup>2</sup>.

In letteratura è stato inoltre segnalato un picco di incidenza di cheiliti eczematose tra la terza e la quarta decade di vita<sup>8</sup>; la nostra casistica si discosta lievemente da questo dato evidenziando un'età media di 49 anni.

Un'anamnesi positiva per atopìa è stata comunemente riscontrata in pazienti con cheilite<sup>8</sup>. Lim *et al*<sup>7</sup> riportano, nelle loro casistica, la presenza di atopìa in un terzo dei pazienti con cheilite. Allo stesso modo, Fisher<sup>9</sup> ha rimarcato il ruolo predisponente dell'atopia suggerendo una maggiore predisposizione per lo sviluppo di CAC in soggetti atopici. Nella nostra casistica, su un totale di 8 pazienti con diagnosi di CAC, 7 erano femmine e 3 di queste presentavano una storia di atopìa.

Nel nostro studio, gli allergeni della serie standard SIDAPA, che avevano determinato reazioni positive rilevanti, erano possibili componenti dei prodotti cosmetici come alcoli della lanolina, profumi, sostanze naturali quali la propolis e conservanti come il Kathon CG<sup>®</sup>. Nichel è risultato positivo in 6 pazienti, ma questa positività non è stata considerata rilevante, anche se, come noto, tale metallo può essere presente in tracce nei prodotti cosmetici<sup>10</sup>.

La serie Profumi ha evidenziato una positività rilevante per il carvone, allergene frequentemente coinvolto nello sviluppo delle CAC. Il carvone, costituente dell'olio di menta verde (*Mentha spicata*), si ritrova comunemente nel dentifricio, ma viene anche utilizzato come aromatizzante in molti prodotti: dolciumi, chewing gum e collutori. Secondo la letteratura, la pasta dentifricia sarebbe la principale causa di cheiliti (CAC o CIC) nei maschi, mentre sarebbe responsabile del 21% delle cheiliti nelle femmine, nelle quali i prodotti cosmetici per le labbra assumono un ruolo preponderante<sup>7</sup>.

Per quanto riguarda gli emulsionanti e i

disperdenti si segnala una positività a propil gallato, ampiamente utilizzato nella preparazione dei cosmetici per labbra (rossetti, burro di cacao) per evitare l'ossidazione dei grassi insaturi. La revisione, proposta da García-Melgares *et al*<sup>11</sup>, condotta su 1173 pazienti con sospetta dermatite allergica da contatto, ha evidenziato una positività ai gallati in 63 pazienti (propil gallato in 30 pazienti, octil gallato in 27, dodecil gallato in 6). L'83,3% dei pazienti sensibilizzati a propil gallato aveva manifestato un quadro di cheilite, evidenziando il ruolo causale di tale allergene in questa patologia.

La serie Odontotecnici ha consentito di evidenziare positività rilevanti per butil-idrossitoluene (E321) e butil-idrossianisolo (E320), antiossidanti presenti sia nei polimeri che negli alimenti ed ampiamente utilizzati nell'industria farmaceutica e cosmetica in creme e rossetti.

Nonostante che la maggior parte delle cheiliti eczematose, come riportato nella letteratura ed anche nella nostra casistica, risultino di natura irritativa, i patch test rappresentano un'indagine di primaria importanza nel differenziare queste forme da quelle allergiche.

## Bibliografia

1. Cronin E. Contact dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980; 141.
2. Zoli V, Silvani S, Vincenzi C, et al. Allergic contact cheilitis. Contact Dermatitis 2006; 54: 296.
3. Ophaswongse S, Maibach HI. Allergic contact cheilitis. Contact Dermatitis 1995; 33: 365.
4. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto. Ann Ital Dermatol Allergol 2009; 63: 45.
5. Katsarou A, Armenaka M, Vosynioti V, et al. Allergic contact cheilitis in Athens. Contact Dermatitis 2008; 59: 123.
6. Freeman S, Stephens R. Cheilitis: analysis of 75 cases referred to a contact dermatitis clinic. Am J Contact Dermat 1999; 10: 198.
7. Lim SW, Goh CL. Epidemiology of eczematous cheilitis at a tertiary dermatological referral centre in Singapore. Contact Dermatitis 2000; 43: 322.
8. Goh CL. Contact cheilitis: a review. Exog Dermatol 2003; 2: 173.
9. Fisher AA. Contact dermatitis. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986; 131.
10. Francomano M, Bertoni L, Seidenari S. Reply. Contact Dermatitis 2001; 44: 132.
11. García-Melgares ML, de la Cuadra J, Martín B, et al. Sensitization to gallates: review of 46 cases. Actas Dermosifiliogr 2007; 98: 688.

**Estratto dal verbale del Consiglio direttivo di SIDAPA (Catania, 30.1.2010)**

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- comunicare ad Alberto Giannetti circa gli aggiornamenti sulla richiesta che un rappresentante SIDAPA entri a far parte della Task Force dell'EADV;
- approvare la nuova versione del programma sul progetto "Ricerca epidemiologica delle dermatiti da contatto" che semplifica la raccolta dei dati;
- dare mandato a personale specializzato di proporre una nuova gestione del sito [www.sidapa.org](http://www.sidapa.org);
- reinserire nel sito [www.sidemast.org](http://www.sidemast.org) il link di collegamento al sito [www.sidapa.org](http://www.sidapa.org).

Inoltre, è stato approvato all'unanimità il bilancio consuntivo dell'anno 2009.

**Estratto dal verbale del Consiglio direttivo di SIDAPA (Rimini, 21.5.2010)**

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- divulgare, d'ora in poi, a tutti i Soci SIDAPA le decisioni del Consiglio direttivo via mail;
- indire gara per identificare il PCO che si occuperà dell'organizzazione dei Congressi Nazionali SIDAPA 2011 e 2012;
- procedere ad un riaggiornamento della serie standard SIDAPA;
- affidare alla Ditta Pharcos l'iscrizione degli specializzandi del 3° anno di tutte le Scuole di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia d'Italia.

**Estratto dal verbale del Consiglio direttivo di SIDAPA (Perugia, 4-5.11.2010)**

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- partecipare al Congresso Nazionale SIDeMaST 2011 di Verona con contributi su "Attualità su cute ed inquinamento biotico indoor", "Dermatite da contatto da medicamenti topici: attualità", "Reazioni avverse da tatuaggi";
- svolgere il progetto di ricerca su "Incidenza e tipologia di effetti indesiderati derivanti da cosmetici contenenti prodotti naturali" con il contributo di 14 Centri di riferimento SIDAPA che hanno aderito;
- di cambiare la gestione del sito [www.sidapa.org](http://www.sidapa.org).

Inoltre, è stato approvato all'unanimità il bilancio consuntivo dell'anno 2010.

## Congressi

### 18-21 maggio 2011

**86° Congresso Nazionale della Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDE-MaST)**

Verona, Verona Fiera

*Presidente:* Giampiero Girolomoni

*Segreteria organizzativa:* Triumph Congressi

Via Lucilio 60, 00136 Roma

tel: 06355301; fax: 0635530250

e-mail: dermatologia2011@triumphgroup.it

www.triumphgroup.it

### 29 settembre -1 ottobre 2011

**11° Congresso nazionale SIDAPA**

Bari, Sheraton Hotel Nicolaus

*Presidenti:* Gianni Angelini, Gino Antonio

Vena

*Segreteria organizzativa:* SGC Congressi,

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

tel: 0818154619; fax: 0815044177

e-mail: info@sgccongressi.it

www.sgccongressi.it

### 5-8 ottobre 2011

**50° Congresso nazionale ADOI**

Palermo, San Paolo Palace Hotel

*Presidenti:* Salvatore Amato, Stefano La

Greca

*Segreteria organizzativa:* Italymeeting,

Via Parsano 6/b, 80067 Sorrento (NA)

tel: 0818784606; fax: 0818071930

e-mail: info@italymeeting.it

adoi2011@italymeeting.it

www.italymeeting.it

### 20-24 ottobre 2011

**20<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology**

Lisbon, Internationales Congress Centrum

*Presidente:* António Picoto

*Segreteria organizzativa:* Mundiconvenius

Av. 5 de Outubro 53-2, 1050 – 048 Lisbon/

Portugal

tel: +351 213155135; fax: +351 213558002

e-mail: info@eadvlisbon2011.org

www.eadvlisbon2011.org

### 22-25 novembre 2011

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

Milano, AO Ospedale Niguarda Cà Granda

*Presidente:* Elide Pastorello

*Segreteria organizzativa:* iDea congress,

Via della Farnesina 224, 00135 Roma

tel: 0636381573; fax 0636307682

www.ideacpa.com

## 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](mailto: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 attersi anche per le abbreviazioni del titolo delle Riviste (cfr. List of Journals Index 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.



# *linea* Idrovel

Tutte le potenzialità dell'**UREA** formulata in apposito veicolo a rilascio immediato per i vari stati della cute secca e ipercheratosica.

2%

## Idrovel lenitivo

Emulsione ad azione emolliente, rinfrescante e lenitiva.



4%

## Idrovel

Crema emolliente e protettiva per la cute moderatamente secca e screpolata delle mani e del viso.



25%

## Idrovel forte

Unguento per zone particolarmente secche o ipercheratosiche.



40%

## Idrovel 40

Crema per zone fortemente ipercheratosiche, per unghie e per callosità del piede.



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