

# Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 66, NUMERO 3, SETTEMBRE-DICEMBRE 2012

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

Giovanni Angelini (Bari)  
Fabio Ayala (Napoli)  
David Basketter (London)  
Giuseppe De Panfilis (Parma)  
Caterina Foti (Bari)  
Margarida Gonçalves (Coimbra)  
An Goossens (Leuven)  
Jean-Pierre Lepoittevin (Strasbourg)  
Paolo Pigatto (Milano)  
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)  
Anna Belloni Fortina (Padova)  
Domenico Bonamonte (Bari)  
Andrea Cavani (Roma)  
Monica Corazza (Ferrara)  
Antonio Cristaudo (Roma)  
Paolo Fabbri (Firenze)  
Maria Laura Flori (Siena)  
Stefano Francalanci (Firenze)  
Rosella Gallo (Genova)  
Fabrizio Guarneri (Messina)  
Cataldo Patruno (Napoli)  
Luigi Rigano (Milano)  
Donatella Schena (Verona)  
Roberto Zerboni (Milano)

#### Pubblicità

Paolo Lisi (Perugia)

Finito di stampare  
nel dicembre 2012  
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 2012**

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 succes-

sive 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

- Patologia cutanea da “progresso tecnologico”  
*Fabrizio Guarneri, Caterina Trifirò e Serafinella Patrizia Cannavò* ..... » 130

### Lavori originali

- Il valore predittivo del polimorfismo C1237-T di TLR9 mutato nell'eruzione  
 eritemato-papulo-pustolosa da inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico  
*Veronica Bellini, Stefano Fiorucci, Barbara Renga, Simona Pelliccia, Leonardo Bianchi e  
 Paolo Lisi* ..... » 140

- Il patch test nella diagnosi eziologica delle reazioni avverse a farmaci inibitori  
 di tumor necrosis factor alfa  
*Luisa Di Costanzo, Nicola Balato, Cataldo Patrino, Serena La Bella e Fabio Ayala* . . . . . » 144

### Casi Clinici

- Anafilassi da magnesio stearato  
*Luca Stingeni, Stefano Caraffini, Veronica Bellini, Diletta Neve e Paolo Lisi* ..... » 148

- Angioedema da corticosteroidi sistemici: un caso clinico  
*Cataldo Patrino, Dario Bianca, Teresa Lopez e Nicola Balato* ..... » 151

- Gengivite allergica da contatto causata da impianti dentali: un caso clinico  
*Colombina Vincenzi, Aurora Maria Alessandrini, Michela Starace, Francesca Bruni e  
 Bianca Maria Pieraccini* ..... » 154

- “Il mistero del IV Chakra”: uno strano caso di dermatite irritativa  
*Monica Corazza, Stefania Zauli, Antonella Pagnoni, Alessandro Borghi, Lucia Mantovani e  
 Annarosa Virgili* ..... » 157

- Un caso di sospetta dermatite da *Paederus*  
*Lucia Mantovani, Stefania Zauli, Alessandro Borghi, Sara Minghetti, Monica Corazza e  
 Annarosa Virgili* ..... » 160

### Lettere ai Direttori

- Dermatite atopica: progetto di intervento educativo sanitario  
*Patrizia Ghidini, Giorgio Pasolini, Annalisa Vascellaro, Selene Marini, Francesca Cardaci e  
 PierGiacomo Calzavara-Pinton* ..... » 163

## Contents

### Reviews

- Cutaneous diseases related to "technological progress"  
*Fabrizio Guarneri, Caterina Trifirò and Serafinella Patrizia Cannavò* ..... » 130

### Original articles

- The predictive value of the mutation of TLR9 C1237-T single nucleotide polymorphism  
 in erythematous and papulo-pustular eruption from epidermal growth factor  
 receptor inhibitors  
*Veronica Bellini, Stefano Fiorucci, Barbara Renga, Simona Pelliccia, Leonardo Bianchi and  
 Paolo Lisi* ..... » 140
- Patch testing for the diagnosis of adverse reactions to tumor necrosis alpha inhibitors  
*Luisa Di Costanzo, Nicola Balato, Cataldo Patrino, Serena La Bella and Fabio Ayala* . . . . . » 144

### Case reports

- Anaphylaxis induced by magnesium stearate  
*Luca Stingeni, Stefano Caraffini, Veronica Bellini, Diletta Neve and Paolo Lisi* ..... » 148
- Angioedema induced by systemic corticosteroids  
*Cataldo Patrino, Dario Bianca, Teresa Lopez and Nicola Balato* ..... » 151
- Allergic contact gingivitis due to dental implants: a case report  
*Colombina Vincenzi, Aurora Maria Alessandrini, Michela Starace, Francesca Bruni and  
 Bianca Maria Pieraccini* ..... » 154
- Irritant contact dermatitis due to amethyst  
*Monica Corazza, Stefania Zauli, Antonella Pagnoni, Alessandro Borghi, Lucia Mantovani and  
 Annarosa Virgili* ..... » 157
- A case of suspected *Paederus* dermatitis  
*Lucia Mantovani, Stefania Zauli, Alessandro Borghi, Sara Minghetti, Monica Corazza and  
 Annarosa Virgili* ..... » 160

### Letters to the Editors

- Atopic dermatitis: educational health project  
*Patrizia Ghidini, Giorgio Pasolini, Annalisa Vascellaro, Selene Marini, Francesca Cardaci and  
 PierGiacomo Calzavara-Pinton* ..... » 163

## Patologia cutanea da “progresso tecnologico”

Fabrizio Guarneri, Caterina Trifirò e Serafinella Patrizia Cannavò

**Riassunto.** Iniziata negli anni '70 con dispositivi a scopo ludico e tuttora inarrestabilmente in crescita, causa e motore di una rivoluzione sociale e culturale che investe ogni aspetto del quotidiano, l'informatizzazione “di massa” rappresenta uno straordinario progresso umano ma anche un elemento di rischio per la salute, attraverso la genesi di “nuove” patologie e/o la “riproposizione” di alcune già note, in forme inedite o inconsuete. Le “malattie da progresso tecnologico” in ambito dermatologico sono schematicamente classificabili in sei categorie: patologie da pressione/trauma/frizione, allergie da contatto, eritema *ab igne*, dermatite da videoterminali, cell phone dermatitis, patologie degli addetti alla produzione. Viene presentata una rassegna della letteratura, dalla quale si evince la necessità di una più stretta collaborazione fra i due mondi, spesso non comunicanti, della medicina e dell'informatica, per un progresso tecnologico realmente a favore ed in funzione dell'uomo.

**Parole chiave:** tecnologie informatiche, dermatite da contatto irritante, dermatite allergica da contatto, eritema *ab igne*, dermatite da videoterminali.

**Summary.** *Cutaneous diseases related to "technological progress".* The generalized diffusion of informatic technology started in the 1970s, when the first video gaming consoles were put on the market of home appliances. Since then, a long and apparently unstoppable trend of growth has led informatics to become an integral part of almost any daily activity, particularly in high-income countries. While current digital devices bring remarkable and, not long ago, unthinkable advantages and opportunities, they are not devoid of potential risks for human health: indeed, medical literature reports that modern technology can induce new or unusual clinical presentation of known diseases, making diagnosis difficult, or even generate new diseases, strictly linked to the technology itself. Dermatological interest is more recent than in other branches of medicine, as first reports date back to mid-1990s; however, a rapid increase has been observed in the 2000s, and literature is now quite abundant and varied. Cutaneous diseases related to technological development of informatic devices can be schematically divided in six groups: diseases caused by pressure, trauma or friction, allergic contact dermatitis, erythema *ab igne*, screen dermatitis, cell phone dermatitis, diseases affecting workers of the electronics industry (similar to some diseases affecting users, but caused by occupational contact with internal components or materials, to which average users normally have no direct access). The first group includes diseases caused by computer accessories such as the keyboard, computer mouse and mousepad, by controllers of video gaming consoles and by mobile communication devices and personal digital assistants. Clinical manifestations range from classical irritant contact dermatitis to lichenified dermatosis, from painful edema to blisters, from subcorneal post-traumatic hemorrhages to traumatic nail dystrophy. Allergic contact dermatitis from keyboards or the computer mouse can be induced by several haptens contained in plastic materials or synthetic rubbers, such as phthalates, neoprene, thiourea, resorcinol monobenzoate, but also the much more common cobalt. Computer-induced erythema *ab igne* is caused by the high temperatures that portable computers can reach when inappropriately kept on thighs, thus disturbing optimal air flow through the cooling unit, for prolonged times. Screen dermatitis is a debated nosological entity, which includes a wide spectrum of signs and symptoms reported to occur more frequently in subjects occupationally exposed to video display units than in non-exposed controls. Cell phone dermatitis is a peculiar form of allergic contact dermatitis, caused by metals (usually nickel, but chromium can also be involved) contained in external parts of cell phones which come in contact with skin, typically during conversations. Occupational diseases reported in workers of the computer industry are few, probably mainly because of the almost complete automation of computer production cycles. A summary of literature concerning cutaneous diseases linked to informatic devices is presented, pointing out the emerging need of a more strict collaboration between two often non-communicating worlds, medicine and informatics, to achieve technological progress which really improves life.

**Key words:** informatic technologies, irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis, erythema *ab igne*, screen dermatitis.

Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina sociale del Territorio, Università di Messina.

Dr. Fabrizio Guarneri, Viale Annunziata, Residence dei Fiori, villa n. 7, 98168 Messina (e-mail: f.guarneri@tiscali.it).

Il lavoro è stato presentato e premiato come comunicazione al 12° Congresso nazionale SIDAPA (Stresa, 28-30 giugno 2012).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 27 settembre 2012.

## Introduzione

Lo sviluppo dell'informatica "di massa" ha inizio negli anni '70 del XX secolo, epoca in cui gli elaboratori elettronici, fino ad allora esclusivo appannaggio di enti militari e strutture di ricerca pubbliche e private (università, grandi industrie), cominciarono ad essere commercializzati in forme ed a prezzi adatti alla fruizione in ambito domestico. Le prime applicazioni della tecnologia informatica disponibili al grande pubblico furono a scopo ludico, o, con neologismo nato proprio in quegli anni, "videoludico": si trattava di dispositivi (definiti in termine tecnico *console*) collegabili ad un comune televisore, in grado di riprodurre in maniera schematica elementi e situazioni di gioco controllabili interattivamente dagli utenti. La prima *console* per videogiochi è la Odyssey, commercializzata dalla Magnavox nel 1972 con scarso successo; la vera affermazione mondiale dei nuovi sistemi di intrattenimento arriva nel 1975, con la *console* PONG della Atari.

Un importante "salto evolutivo", destinato a trasformare il mondo tecnologicamente e, di riflesso, anche culturalmente, avvenne pochi anni dopo, grazie alle lungimiranti intuizioni di ingegneri, programmatori ed imprenditori operanti nel nascente campo dell'informatica: emblematica è, in tal senso, la figura del recentemente scomparso fondatore della Commodore Business Machines, Jack Tramiel (1928-2012), la cui visione innovativa e, per l'epoca, rivoluzionaria è sintetizzata nel motto "We need to build computers for the masses, not the classes". Ed è proprio la Commodore che, nel 1977, commercializzò il PET 2001, primo "home computer", completamente programmabile e collegabile a memorie di massa esterne intercambiabili (comuni, in quel periodo, audiocassette a nastro magnetico) e quindi in grado, a differenza delle *console*, di svolgere un numero potenzialmente illimitato di funzioni, sia in ambito ludico che domestico o professionale. Con il PET 2001 cominciò la rapida crescita del mercato e delle potenzialità dei computer, che portò all'ideazione e realizzazione di architetture e concetti alla base dei dispositivi odierni. Fra le tappe principali di questo percorso, avvenuto soprattutto nei tardi anni '70 e nella prima metà degli anni '80, meritano menzione l'Apple II (1977), primo

personal computer con grafica a colori e foglio di calcolo; gli Atari 400 e 800 (1978-79), primi ad implementare l'uso di processori dedicati a grafica e suono indipendenti dal processore principale; il Commodore VIC-20 (1980), primo computer al mondo venduto in oltre un milione di unità, lo Xerox Star (1981), che segnò la nascita delle moderne interfacce grafiche di tipo WIMP (Window, Icon, Menu and Pointing device, ossia basate su finestre, icone, menù e dispositivo di puntamento, il cosiddetto mouse) e della possibilità di connessione tramite LAN (Local Area Network) e relativa condivisione di dispositivi fra diverse unità; il Commodore 64, computer più venduto nella storia (17 milioni di esemplari), l'Apple Macintosh (1984), primo computer a 16/32 bit, ed il Commodore Amiga (1985), primo computer con interfaccia grafica a colori e sistema operativo preemptive multitasking (modalità usata da tutti i più diffusi sistemi operativi moderni).

Agli anni '80 risalgono anche le prime segnalazioni di patologie collegate all'uso di dispositivi informatici. In particolare, il primo case report si deve a Rushton<sup>1</sup>, pubblicato nel 1981 su *Lancet* con il titolo "Space invader epilepsy". E' da notare che, nonostante il palese riferimento contenuto nel titolo, il noto videogioco "Space Invaders" del 1978 non è indicato nell'articolo quale fattore scatenante dell'epilessia, che viene invece collegata all'uso del molto meno noto "Astro Fighter", gioco vagamente simile prodotto nel 1980.

## Dispositivi elettronici e patologie dermatologiche

Rispetto ad altre branche della medicina, più recente appare l'interesse dermatologico sul possibile collegamento fra tecnologie informatiche e patologia umana: iniziate nella seconda metà degli anni '90, le segnalazioni si sono rapidamente moltiplicate a partire dal 2000, andando a costituire una casistica ricca e alquanto variegata, sia per quanto riguarda le presentazioni cliniche che per gli aspetti patogenetici. Le manifestazioni cutanee dovute a dispositivi elettronici possono essere schematicamente suddivise in sei gruppi (tabella I): cinque di essi riguardano patologie tipiche degli utenti, mentre il sesto comprende reazioni verificatesi in addetti alla produzio-

Tabella I - Classificazione schematica delle patologie cutanee dovute a dispositivi elettronici

---

Patologie da pressione/trauma/frizione
Allergie da contatto
Eritema <i>ab igne</i>
Dermatite da videoterminali
Dermatite da cellulare
Patologie degli addetti alla produzione

---

ne, dovute a materiali situati all'interno dei prodotti finali e ai quali l'utente medio non ha normalmente accesso.

### Patologie da pressione/trauma/frizione

Alcune frequenti patologie di questo gruppo si riscontrano soprattutto in soggetti facenti uso prolungato di computer per ragioni professionali, quali programmatori, ingegneri, grafici, impiegati. Proprio in due programmatori è stata descritta da Lewis *et al*<sup>2</sup>, nel 2000, la manifestazione nota come "computer palms", consistente in chiazze eritematose bilaterali simmetriche con teleangectasie, ben demarcate, asintomatiche, persistenti alla vitropressione, localizzate al lato ulnare delle superfici palmari, punto di appoggio durante l'uso della tastiera e, per tale motivo, soggetto all'azione simultanea di pressione su superficie piana e spigoli, frizione e umidità (per via della sudorazione). Tali fattori rappresentano anche le principali cause della formazione delle ulcere da pressione e, come segnalato dagli Autori, le lesioni su indicate soddisfano i criteri del National Pressure Advisory Panel per la definizione di ulcere da pressione di stadio I<sup>3</sup>.

A Tanaka *et al*<sup>4</sup> si deve invece la definizione di "keyboard wrist pad", piccole chiazze biancastre, sclerotiche, ben delimitate, leggermente rialzate sul piano cutaneo, asintomatiche, localizzate alla parte ulnare della faccia volare del polso, spesso monolaterali. I due pazienti descritti dagli Autori presentavano entrambi una storia di prolungato utilizzo di tastiere di computer (mediamente 6 ore al giorno, per 10 o più anni consecutivi), che comportava il pressochè costante appoggio delle aree lesionali sul piano della scrivania. Per l'aspetto e per il verosimile meccanismo patogenetico (pressione/frizione), le lesioni appaiono simili ai "knuckle pads" osservabili soprattutto nei praticanti di boxe e arti marziali<sup>5</sup> o al "fiddler's

neck" tipico dei suonatori di viola e violino<sup>6</sup>.

Parallelamente o poco dopo la descrizione di patologie dermatologiche dovute all'uso delle tastiere, sono state segnalate anche manifestazioni dovute a dispositivi di puntamento, in particolare il mouse, divenuto accessorio sempre più utilizzato con l'affermazione dei sistemi operativi a interfaccia grafica. Kanerva *et al*<sup>7</sup> hanno pubblicato, nel 2000, il primo caso di dermatite da contatto irritante da mouse mentre Vermeer e Bruynzeel<sup>8</sup> nel 2001 e, più recentemente, Goksugur e Cakici<sup>9</sup> nel 2006 hanno definito ulteriori quadri clinici, dovuti soprattutto allo stimolo frizionale/microtraumatico, denominati rispettivamente "mouse finger" e "mousing callus". Una dermatosi lichenificata da mouse, simile al "keyboard wrist pad", è stata invece osservata nel 2010 da Ghasri e Feldman<sup>10</sup>. Uno studio clinico di tipo osservazionale su 150 soggetti facenti uso di mouse è stato condotto da Li *et al*<sup>11</sup> nel 2004 e ha evidenziato la presenza, nel 54% del campione esaminato, di una placca lichenificata ben delimitata, di colorito rosso-giallastro, localizzata alla parte ulnare della faccia volare del polso della mano con cui veniva utilizzato il mouse e di gravità proporzionale al numero di ore settimanali di lavoro al computer.

L'attività lavorativa non costituisce l'unica causa di patologie cutanee da pressione, trauma e/o frizione legate all'uso delle tecnologie informatiche; anzi, la casistica prevalente dal punto di vista numerico è quella relativa all'ambito videoludico. Le lesioni sono di solito correlate, in questi casi, ai dispositivi di controllo impiegati nel gioco, che presentano caratteristiche diverse e specifiche per marca: per tale ragione, seguendo una tendenza di tipo "giornalistico", la letteratura scientifica ha spesso etichettato i diversi quadri cutanei con i nomi commerciali delle console ritenute responsabili. Un esempio di tale tendenza si ritrova già nella prima pubblicazione in materia, apparsa su *Lancet* nel 2004 e intitolata "Playstation thumb"<sup>12</sup>, dal nome di uno dei più diffusi sistemi di videogiochi per uso domestico. Il lavoro presenta la peculiarità di essere stato scritto da un bambino di 9 anni, che descrive la lesione bollosa manifestatasi sul polpastrello del proprio pollice alcune ore dopo una breve, ma particolarmente impegnativa, sessione di gioco alla console a casa di un amico. Vari lavori successivi hanno permesso

di definire ulteriori caratteristiche cliniche del "Playstation thumb", quali edema, dolore, intorpidimento, formicolio, onicolisi e perfino emorragie subcornee post-traumatiche, simili al "black heel" o "talon noire" degli sportivi e talora in grado di determinare problemi di diagnostica differenziale con il melanoma<sup>13-15</sup>. In uno studio pilota su abituali utilizzatori di videogiochi in età scolare, la frequenza di segni e sintomi riconducibili al "Playstation thumb" è risultata significativamente elevata, tanto da indurre l'autore ad impiegare il termine "a new epidemic": 7 su 17 bambine e 8 su 28 bambini, ossia, complessivamente, un terzo del campione esaminato<sup>16</sup>.

Altra patologia riferita all'uso della stessa console è l'idroadenite palmare, documentata clinicamente ed istologicamente da Kasraee *et al*<sup>17</sup> in una ragazza di 12 anni, nelle sedi di contatto con il *controller* (dispositivo di controllo del gioco), impugnato in maniera continuativa in sessioni di gioco quotidiane della durata di diverse ore. Solo remotamente collegato alla console è invece, nonostante il nome, il "Playstation lip", quadro clinico dovuto all'abitudine del paziente di mordicchiarsi le labbra a causa della tensione nervosa generata dalle fasi più impegnative dei videogiochi<sup>18</sup>. Un diverso tipo di *controller*, caratteristico di un altro sistema videoludico, è invece responsabile del triplice caso segnalato nel 2001 da Wood<sup>19</sup>: l'eccessivo utilizzo di un gioco richiedente il rapido e prolungato movimento rotatorio del piccolo joystick centrale ha indotto in tre bambini la comparsa di una bolla centropalmare alla mano dominante.

Una terza categoria di dispositivi elettronici è quella dei telefoni cellulari e dei PDA (Personal Digital Assistant). Commercializzati entrambi per la prima volta negli anni '80 (rispettivamente nel 1983 e nel 1986), hanno avuto negli anni 2000 un velocissimo sviluppo, tuttora in atto, non solo dal punto di vista della diffusione, ma anche da quello tecnologico: nati con scopi specifici e limitati, hanno progressivamente acquisito molte funzioni tipiche dei computer, e si sono sostanzialmente unificati nei moderni *smartphone*. Una caratteristica essenziale di tali dispositivi, l'estrema compattezza, è responsabile delle patologie dermatologiche da stimoli meccanici riscontrate negli utenti. Le ridotte dimensioni dei tasti obbligano spesso ad effettuare la digita-

zione con il bordo dell'unghia, sottoponendo la stessa a pressioni insospettabilmente elevate, dell'ordine di 2-3 MPa (mega-Pascal), in grado di indurre, in caso di uso intensivo e/o prolungato del dispositivo, una distrofia ungueale traumatica, denominata da Olszewska *et al*<sup>20</sup> "PDA nail". La posizione di utilizzo più tipica per i dispositivi con tastiere meccaniche (non touch-screen) comporta l'uso quasi esclusivo del pollice per la pressione dei tasti: ciò è alla base dell'insorgenza del "cellphone thumb", simile al già citato "Playstation thumb", sia dal punto di vista clinico, che per la maggiore frequenza nei giovani (particolarmente quelli in età scolare), dovuta in questo caso all'uso intensivo di messaggi di testo (SMS, Short Message System) e di servizi di *chat* (conversazione testuale). Il fenomeno è stato studiato clinicamente ed epidemiologicamente nel 2009 da Karim<sup>21</sup>, su 320 soggetti in età scolare: in tale indagine, il 46,9% del campione presentava uno o più sintomi di "cellphone thumb", ed il 39,1% riferiva pregressi episodi di insorgenza di lesioni bollose alle dita dopo prolungate sessioni di *text messaging*.

### Allergie da contatto

Sebbene i dispositivi elettronici siano ritenuti comunemente non sensibilizzanti, sono presenti in letteratura diverse segnalazioni di dermatiti allergiche da contatto ad essi riconducibili. La prima, in ordine cronologico, risale al 1996 e riguarda un caso di allergia a ftalati contenuti nei mouse<sup>22</sup>; del 1997 è invece la prima descrizione di allergia da contatto dovuta ad una tastiera, o, più precisamente, al poggiapolsi della stessa, per via del neoprene in essa contenuto<sup>23</sup>. Altro caso di reazione allergica a poggiapolsi, causata però dalla tiourea, è quello pubblicato nel 2003 da Yokota *et al*<sup>24</sup>, mentre il neoprene è stato identificato come possibile componente allergizzante anche in alcuni tipi di *mousepad* (tappetino da mouse), come riportato da Garcia-Morales *et al*<sup>25</sup> nel 2003.

La presenza di un aptene largamente diffuso e altamente sensibilizzante quale il cobalto nelle plastiche degli involucri esterni di mouse e tastiere è stata evidenziata nel 2001 da Kanerva *et al*<sup>26</sup>, che ne hanno sottolineato i relativi possibili rischi su larga scala; uno

studio analogo, ma riguardante il resorcinolo monobenzoato, è stato in seguito effettuato da Goossens *et al*<sup>27</sup>.

### Eritema *ab igne*

Caratterizzato clinicamente da iperpigmentazione reticolare localizzata, l'eritema *ab igne* è notoriamente causato, come il nome suggerisce, dall'eccessiva esposizione della cute a fonti di calore di entità insufficiente a generare vere e proprie ustioni. Patologia di infrequente riscontro, in passato era associata tipicamente all'uso di stufe, scaldini, o alla permanenza in prossimità di fuochi liberi o confinati (come ad esempio quelli dei camini). Per via dei sopravvenuti cambiamenti dello stile di vita, l'importanza di tali fattori causali è oggi significativamente diminuita e sono state segnalate, come nuovi agenti scatenanti, fonti di calore "non convenzionali": laser epilatori, popcorn caldi, riscaldamenti per automobili, frequenti bagni caldi<sup>10</sup>. A questo elenco, a partire dalla segnalazione di Jagtman<sup>28</sup> del 2004, si sono aggiunti i personal computer portatili che, sia nella modalità di utilizzo tradizionale (in posizione seduta), che in altre modalità non sempre ergonomicamente corrette (quali la posizione supina), permangono spesso appoggiati sulle gambe degli utenti per lunghi periodi di tempo. Tale situazione non solo espone il soggetto al contatto diretto col calore che si sviluppa durante il passaggio della corrente elettrica nei circuiti del computer, ma spesso è concausa dell'aumento delle temperature del dispositivo, in quanto vengono occluse le feritoie di aerazione poste nella parte inferiore dell'apparecchio, riducendo così la portata del flusso d'aria generato dalle ventole di raffreddamento e quindi, in definitiva, il dissipamento del calore. Come riportato in una recente revisione della letteratura<sup>29</sup>, la temperatura di superficie di un computer portatile può in tali condizioni raggiungere i 44°C, sufficienti a causare l'eritema *ab igne*.

Nei casi indotti da computer il paziente è più frequentemente, anche se non esclusivamente, in età scolare, e le lesioni sono localizzate nella sede di appoggio del computer, tipicamente la faccia anteriore delle cosce (ma è stato riportato anche un caso di localizzazione in sede mammaria<sup>30</sup>). Si tratta di lesioni

asimmetriche o addirittura monolaterali, che riflettono la distribuzione dei componenti elettronici più soggetti a surriscaldamento, quali processore, scheda video e batteria, e insorgono dopo un periodo piuttosto prolungato, in media alcuni mesi di uso del computer per 6-8 ore al giorno<sup>29</sup>. Il numero di casi in letteratura è, fino al giugno 2012, pari a 19<sup>29,31-34</sup>, ma, a meno di opportuni interventi preventivi, appare destinato verosimilmente ad un rapido incremento, in considerazione della forte crescita della quota di mercato dei computer portatili negli ultimi anni.

### Dermatite da videoterminali (screen dermatitis)

Coniato e utilizzato per la prima volta nel 1985 da Lidén e Wahlberg<sup>35</sup>, il termine screen dermatitis raggruppa un variegato insieme di manifestazioni riguardanti le aree cutanee esposte a videoterminali ed anamnesticamente o clinicamente riconducibili a tale esposizione. Ad oltre 25 anni dalla sua definizione, la dermatite da videoterminali è ancora un'entità nosologica controversa, con caratteristiche e limiti non universalmente accettati. Una completa trattazione dell'argomento, tuttavia, risulterebbe alquanto complessa ed esulerebbe dagli scopi di questa rassegna, dove ci limiteremo a riassumere sommariamente le evidenze scientifiche disponibili e i punti principali del relativo dibattito, sulla scorta di una relazione presentata dal nostro gruppo di lavoro al congresso nazionale SIDAPA svoltosi a Cervia nel 2009<sup>36</sup>.

La letteratura internazionale in materia comprende, fino a giugno 2012, un totale di 26 lavori, 20 dei quali realizzati da autori svedesi, 2 da autori italiani e i rimanenti provenienti da Iran, Messico, Norvegia e Singapore. Dal punto di vista dell'obiettività cutanea, i soggetti sottoposti per lavoro a prolungata esposizione a videoterminali presentano, rispetto ai gruppi di controllo, maggiore frequenza di rosacea, dermatite seborroica, acne e dermatite atopica, con un grado di *discomfort* direttamente correlato al numero di ore di lavoro al terminale e al numero di ore lavorative totali e maggiore morbilità fra le donne<sup>35,37-39</sup>. I sintomi, spesso transitori e tendenti al miglioramento spontaneo nel tempo, sono aspecifici

(formicolio, prurito, bruciore), hanno una frequenza del 10-20%, non dipendente dal tipo di terminale utilizzato (a tubo catodico o al plasma); la loro prevalenza è correlata, oltre che all'uso di computer, a sesso femminile, atopia, elevato stress psico-sociale sul lavoro, uso di materiale cartaceo, campi elettromagnetici, qualità dell'aria indoor<sup>40,41</sup>. Alcuni studi sottolineano che in oltre la metà dei soggetti (54%) non vi è corrispondenza fra sintomi soggettivi e obiettività cutanea e, laddove sintomi e segni sono simultaneamente presenti, l'entità del quadro clinico è spesso meno grave rispetto alla sintomatologia riferita, e l'associazione con l'esposizione ai terminali appare in molti casi statisticamente debole<sup>42,43</sup>.

All'istopatologia non è evidenziabile nessuna alterazione caratteristica della dermatite da videoterminali, ma esistono discordanze relative a singoli marcatori: secondo alcuni autori, i pazienti presenterebbero, rispetto ai controlli, rilevanti variazioni di CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), somatostatina, PHIA (Peptide Histidine Isoleucine Amide), PGP 9.5 (Protein Gene Product 9.5), NT (Neuropeptide Tyrosine), S100, PNMT (Phenylethanolamine N-methyltransferase) ed enolasi neurone-specifica, osservabili con le relative colorazioni, nonché decremento delle cellule di Langerhans ed aumento del numero e della degranolazione dei mastociti dopo esposizione a schermi televisivi o videoterminali<sup>44,47</sup>, ma i dati di altri autori appaiono, almeno per certi aspetti, di segno opposto<sup>48,49</sup>.

Fra le cause ipotizzate, un ruolo effettivo sembra abbiano i fattori microambientali (umidità relativa, qualità dell'aria indoor, pulizia degli ambienti) e le condizioni lavorative (intensità e durata del lavoro, rispetto delle pause)<sup>40,50</sup>, vari fattori neuropsicologici (stress emotivo, rapporti sociali nell'ambiente di lavoro, alterazioni di coping e self-image)<sup>48,51-53</sup>, nonché una ipersensibilità cutanea individuale (legata a sesso femminile, atopia, iperreattività neurocutanea aspecifica)<sup>40,41,51,54</sup>, mentre appare scarsamente supportata da dati scientifici la teoria relativa all'influenza dei campi elettromagnetici ed elettrostatici<sup>52,55,56</sup>. Infine, pur non rientrando fra i fattori causali nel senso effettivo del termine, non appaiono trascurabili le eventuali implicazioni medico-legali della dermatite da videoterminali, spesso di rilevanza

economica, che possono indurre da parte del paziente, consapevolmente o inconsciamente, a distorsione dei dati sintomatologici ed anamnestici di entità variabile e non facilmente verificabile.

La dermatite da videoterminali, in conclusione, rimane a tutt'oggi un'entità controversa, di non facile inquadramento nosologico, diagnostico ed epidemiologico: l'etiopatogenesi delle varie manifestazioni, in essa ricomprese, è certamente multifattoriale e la correlazione con l'uso di videoterminali appare complessivamente poco chiara, anche per la presenza di numerosi fattori confondenti di natura ambientale e psicologica. L'estensione delle ricerche in questo campo, sia sotto il profilo numerico che geografico (studio di varie popolazioni mondiali, con diverse caratteristiche etniche e ambientali e diverse condizioni lavorative), è certamente il prossimo passo da compiere sulla strada della risoluzione dei numerosi problemi ancora aperti.

### **Dermatite da cellulare**

Descritta per la prima volta nel 2000 da Pazzaglia *et al*<sup>57</sup> e successivamente in almeno altri 37 pazienti<sup>58-61</sup>, la dermatite da cellulare merita una trattazione a parte, pur rientrando nell'ambito delle dermatiti allergiche da contatto, per via del suo possibile impatto sociale, data l'elevata e sempre maggiore diffusione dei dispositivi di telefonia mobile su scala mondiale (i dati diffusi a giugno 2012 dalla ITU, International Telecommunication Union, segnalano un totale di circa 5.972.000.000 abbonamenti a fine 2011, pari a una quota di 85,7 per 100 abitanti su scala planetaria<sup>62</sup>).

La fascia di età più frequentemente affetta è quella degli adolescenti e dei giovani adulti, maggiori utenti dei telefoni cellulari. Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di lesioni eczematose, intensamente pruriginose, correlate cronologicamente e topograficamente al contatto con dispositivi di telefonia mobile e, in particolare, a parti metalliche degli stessi, quali tasti, cornici, elementi ornamentali, coperchi o involucri esterni. Localizzazioni più tipiche sono la regione preauricolare e la guancia, talora anche l'orecchio, esclusivamente o prevalentemente sul lato che, in base alle abitudini del paziente, è più sotto-

posto al contatto con il cellulare<sup>58,63</sup>. Sono stati descritti, tuttavia, casi clinici con differente topografia. Un paziente pervenuto alla nostra osservazione presentava, da circa un anno, lesioni eczematose bilaterali e simmetriche alle cosce e riferiva il periodico e apparentemente spontaneo peggioramento di una o dell'altra lesione alternativamente, con simultaneo miglioramento di quella controlaterale; la causa di tali manifestazioni è stata identificata nel telefono cellulare che il paziente, ignaro del fatto che il telaio metallico contenesse nichel, portava sempre con sé nelle tasche anteriori dei pantaloni, alternando fra il lato destro e il sinistro in base all'entità del fastidio causato dall'eczema<sup>64</sup>. Una combinazione fra la presentazione "classica" e quella atipica di nostra osservazione, con l'ulteriore variante dell'uguale intensità delle lesioni su entrambi i lati, è stata descritta da Ozkaya<sup>65</sup>: in questo caso, le manifestazioni erano dovute al possesso e all'uso simultaneo di due cellulari con telaio metallico. Dannepond ed Armingaud<sup>61</sup> hanno inoltre segnalato la possibilità di localizzazione anche in sede mammaria, nel caso in cui il cellulare venga posto nel taschino della camicia o venga utilizzato un reggiseno con tasca porta-cellulare, recentemente immesso sul mercato. La dermatite da cellulare può essere indotta non solo dal telefono cellulare in sé, ma anche dagli accessori, come in un caso riportato da Berk e Bayliss<sup>66</sup>, dovuto all'uso di un *headset* (auricolare + microfono) senza fili.

L'aptene più frequentemente responsabile della dermatite da cellulare è il nichel<sup>58</sup>, ma diversi Autori hanno riscontrato sensibilizzazione con rilevanza clinica a cromo, da sola o in associazione a quella per nichel<sup>67-70</sup>. La diagnosi può talora presentare difficoltà, non dal punto di vista clinico ma da quello anamnestico, poiché i pazienti spesso considerano il telefono cellulare parte integrante della loro routine quotidiana, fino al punto di dimenticare di menzionarlo fra gli oggetti con cui vengono a contatto.

La potenziale entità quantitativa del problema rappresentato dalla dermatite da cellulare è stata evidenziata in due studi del 2008, nei quali è stato riscontrato un rilascio eccessivo di nichel da parte di 8 su 41 modelli di telefono commercializzati in Danimarca<sup>71</sup> e 10 su 22 commercializzati in Canada<sup>72</sup>. In risposta alle segnalazioni del mondo scientifico e alle

preoccupazioni dei consumatori, l'Unione Europea ha provveduto ad estendere anche ai telefoni cellulari la direttiva comunitaria relativa al contenuto di nichel in prodotti destinati al contatto prolungato con la pelle<sup>73</sup>. Tale intervento, di per sé condivisibile, è risultato tuttavia di limitata efficacia: in una riedizione della loro indagine del 2008, i ricercatori danesi hanno evidenziato che 9 su 50 telefoni reperibili sul mercato nel 2011 (18%, a fronte del 19,5% precedente) contenevano almeno un elemento della superficie esterna in grado di rilasciare quantità di nichel rilevabili al test con dimetilgliossima<sup>74</sup>.

### Patologie degli addetti alla produzione

Rientrano in questo gruppo alcuni casi di reazioni allergiche da contatto, prevalentemente ad acrilati, pubblicati negli anni '90. Il primo di essi è del 1994 e descrive una sensibilizzazione a triglicidil isocianurato, diaminodifenilmetano e 2-idrossietil metacrilato impiegati nella produzione di circuiti stampati<sup>75</sup>. Un secondo caso, avvenuto in analogo contesto produttivo ma causato da trimetilolpropano triacrilato, è stato segnalato pochi anni dopo dallo stesso gruppo di lavoro<sup>76</sup>. La serigrafia su hard disk con inchiostri a base acrilica era, invece, l'attività della paziente descritta da Skotnicki e Pratt<sup>77</sup>, risultata positiva al patch test, non solo con tripropilenglicole diacrilato presente nell'inchiostro stesso (e, per reattività crociata, a numerosi altri acrilati con cui non veniva a contatto), ma anche con resina epossidica, presente nel ciclo lavorativo come contaminante.

La frequenza di reazioni allergiche di natura professionale nell'industria elettronica appare inaspettatamente bassa in confronto a quella di altre attività, anche in considerazione della diffusione degli apteni coinvolti, in funzione della quale i soggetti potrebbero andare incontro al rischio sia di sensibilizzazione sul posto di lavoro, sia di reazione in ambiente lavorativo ad apteni verso i quali essi sono già sensibilizzati per contatto extraprofessionale. La spiegazione del dato è da ricercarsi principalmente nella trasformazione dei cicli lavorativi di produzione dei dispositivi elettronici, ormai quasi del tutto automatizzati; tuttavia, esiste verosimilmente anche una

sottostima del problema, dovuta, come in altri casi di dermatiti allergiche professionali, al fatto che il paziente non associa la patologia ai materiali del lavoro o, data l'entità di solito non grave del problema, preferisce ricorrere all'automedicazione, presentandosi al medico solo nel caso che il disturbo diventi davvero intollerabile.

## Conclusioni

L'evoluzione tecnologica e la diffusione di massa dell'informatica, in tutte le sue molteplici forme, rappresenta una profonda rivoluzione che, uscita dai laboratori e dalle ristrette cerchie degli appassionati, ha rapidamente modificato e continua a modificare e influenzare (in particolare, ma non esclusivamente, nei Paesi a più alto tenore di vita) quasi tutti gli aspetti del vivere quotidiano: dall'informazione alla comunicazione, dallo studio e lavoro al gioco, dalle arti alle scienze, e perfino il linguaggio e il pensiero. Se da un lato ciò amplifica grandemente le possibilità offerte all'individuo e alla società (si pensi ad esempio all'odierna facilità di comunicazione a distanze fino a poco tempo fa virtualmente insuperabili per la maggioranza delle persone, o alla disponibilità di accesso praticamente all'intero scibile della conoscenza umana), dall'altro, secondo uno schema storico sempre nuovo e nel contempo sempre uguale a sé stesso attraverso i secoli, porta con sé sfide inedite e problematiche in precedenza sconosciute, legate all'uso più o meno appropriato dei nuovi strumenti a disposizione e alle relative ripercussioni sulla salute umana.

«Tutto ciò che è umano deve retrocedere se non progredisce» ebbe a dire ben prima della "rivoluzione informatica", oltre due secoli fa, lo storico e scrittore Edward Gibbon, nella sua opera "Storia della decadenza e caduta dell'impero romano", e tale frase ben evidenzia il carattere senza tempo delle implicazioni legate al progresso umano e sottolinea l'opportunità di un approccio al "nuovo" aperto e positivo ma, allo stesso tempo, pragmatico e razionalmente prudente, in luogo di una resistenza "di principio" su posizioni anacronistiche, inutili e, alla lunga, controproducenti.

Traslando il concetto in ambito medico, appare improponibile e risulterebbe comun-

que dannoso impedire o limitare lo sviluppo tecnologico nell'informatica; allo stesso modo, tuttavia, appare irrazionale uno sviluppo che non tenga conto dei possibili problemi per la salute dell'uomo, il quale rimane sempre la ragione e il destinatario finale del progresso. Occorre, dunque, uno sforzo congiunto di medici ed informatici per operare un necessario riavvicinamento fra due mondi troppo a lungo rimasti separati, forse anche per via di linguaggi diversi e, per impostazione formativa, reciprocamente poco comprensibili: tale cooperazione potrà portare al miglioramento della prevenzione primaria e secondaria e del trattamento clinico delle patologie connesse alla tecnologia, nonché alla progettazione e realizzazione di dispositivi in funzione della compatibilità con le caratteristiche anatomiche e fisiologiche delle parti del corpo umano destinate a venirvi in contatto, *in primis*, per il suo ruolo di organo di interfaccia, la pelle. La chiave per ottimizzare i benefici e minimizzare i rischi del progresso informatico, sia dal punto di vista medico che in un senso più generale ed omnicomprensivo è, in sintesi, riportare l'elemento umano al centro dell'attenzione; a tal proposito, appare quanto mai appropriato concludere con l'esortazione che Albert Einstein soleva ripetere ai suoi studenti: «La preoccupazione dell'uomo e del suo destino devono sempre costituire l'interesse principale di tutti gli sforzi tecnici. Non dimenticatelo mai in mezzo a tutti i vostri diagrammi ed alle vostre equazioni».

## Bibliografia

1. Rushton DN. "Space invader" epilepsy. *Lancet* 1981; 1: 501.
2. Lewis AT, Hsu S, Phillips RM, et al. Computer palms. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1073.
3. Kanj LF, Wilking SV, Phillips TJ. Pressure ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 517.
4. Tanaka M, Fujimoto A, Kobayashi S, et al. Keyboard wrist pad. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 253.
5. Bonamonte D. Dermatology and sport. *G Ital Derm Venereol* 2004; 139: 47.
6. Peachey RD, Matthews CN. "Fiddler's neck". *Br J Dermatol* 1978; 98: 669.
7. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational contact dermatitis caused by a personal-computer mouse. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 362.
8. Vermeer MH, Bruynzeel DP. Mouse fingers, a new computer-related skin disorder. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 477.
9. Goksugur N, Cakici H. A new computer-associated occupational skin disorder: mousing callus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 358.
10. Ghasri P, Feldman SR. Frictional lichenified dermatosis

- from prolonged use of a computer mouse: case report and review of the literature of computer-related dermatoses. *Dermatol Online J* 2010; 16: 3.
11. Li JG, Feng YG, Feng J, et al. Mouse-related dermatosis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 855.
  12. Vaidya HJ. Playstation thumb. *Lancet* 2004; 363: 1080.
  13. Bakos RM, Bakos L. Use of dermoscopy to visualize punctate hemorrhages and onycholysis in "playstation thumb". *Arch Dermatol* 2006; 142: 1664.
  14. Robertson SJ, Leonard J, Chamberlain AJ. PlayStation purpura. *Australas J Dermatol* 2010; 51: 220.
  15. Bernabeu-Wittel J, Dominguez-Cruz J, Zulueta T, et al. Hemorrhagic parallel-ridge pattern on dermoscopy in "Playstation fingertip". *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 238.
  16. Karim SA. Playstation thumb: a new epidemic in children. *S Afr Med J* 2005; 95: 412.
  17. Kasraee B, Masouyé I, Pigué V. PlayStation palmar hidradenitis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 892.
  18. Inglis RL, Welbury RR. PlayStation lip. *Br Dent J* 2000; 188: 585.
  19. Wood DJ. The "How!" sign a central palmar blister induced by overplaying on a Nintendo console. *Arch Dis Child* 2001; 84: 288.
  20. Olszewska M, Wu JZ, Slowinska M, et al. The "PDA nail": traumatic nail dystrophy in habitual users of personal digital assistants. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 193.
  21. Karim SA. From 'playstation thumb' to 'cellphone thumb': the new epidemic in teenagers. *S Afr Med J* 2009; 99: 161.
  22. Capon F, Cambie MP, Clinard F, et al. Occupational contact dermatitis caused by computer mice. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 57.
  23. Johnson RC, Elston DM. Wrist dermatitis: contact allergy to neoprene in a keyboard wrist rest. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 172.
  24. Yokota M, Fox LP, Maibach HI. Bilateral palmar dermatitis possible caused by computer wrist rest. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 192.
  25. García-Morales I, García Bravo B, Camacho Martínez F. Occupational contact dermatitis caused by a personal-computer mouse mat. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 172.
  26. Kanerva L, Kanervo K, Jolanki R, et al. Cobalt: a possible sensitizer in personal computer (PC) mouse and polyester resins. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 126.
  27. Goossens A, Blondeel S, Zimerson E. Resorcinol monobenzoate: a potential sensitizer in a computer mouse. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 235.
  28. Jagtman BA. Erythema ab igne due to a laptop computer. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 105.
  29. Arnold AW, Itin PH. Laptop computer-induced erythema ab igne in a child and review of the literature. *Pediatrics* 2010; 126: e1227.
  30. Boffa MJ. Laptop computer-induced erythema ab igne on the left breast. *Cutis* 2011; 87: 175.
  31. Li K, Barankin B. Cutaneous manifestations of modern technology use. *J Cutan Med Surg* 2011; 15: 347.
  32. Fernández-Portilla T, Escutia-Muñoz B, Navarro-Mira M, et al. Erythema ab igne caused by laptop computer use. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 559.
  33. Fu LW, Vender R. Erythema ab igne caused by laptop computer gaming: a case report. *Int J Dermatol* 2012; 51: 716.
  34. Nayak SU, Shenoi SD, Prabhu S. Laptop induced erythema ab igne. *Indian J Dermatol* 2012; 57: 131.
  35. Lidén C, Wahlberg JE. Does visual display terminal work provoke rosacea? *Contact Dermatitis* 1985; 13: 235.
  36. Guarneri F, Cannavò SP. Patologia da videoterminali: aspetti dermatologici. *Atti 9° Congresso nazionale SIDA-PA, Cervia 22-24 ottobre 2009*.
  37. Lidén C, Wahlberg JE. Work with video display terminals among office employees. V. Dermatologic factors. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 489.
  38. Wahlberg JE, Lidén C. Is the skin affected by work at visual display terminals? *Dermatol Clin* 1988; 6: 81.
  39. Spatari G, Sapienza D, Familiari A, et al. Screen dermatitis and visual display units. *G Ital Med Lav Ergon* 2007; 29 (Suppl 3): 846.
  40. Koh D, Goh CL, Jeyaratnam J, et al. Dermatological symptoms among visual display unit operators using plasma display and cathode ray tube screens. *Ann Acad Med Singapore* 1990; 19: 617.
  41. Stenberg B, Eriksson N, Mild KH, et al. Facial skin symptoms in visual display terminal (VDT) workers. A case-referent study of personal, psychosocial, building- and VDT-related risk indicators. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 796.
  42. Berg M, Axelson O. Evaluation of a questionnaire for facial skin complaints related to work at visual display units. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 71.
  43. Lidén S, Berg M. Skin problems in users of video display terminals. Discrepancy between subjective symptoms and objective signs. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 156 (Suppl): 18.
  44. Johansson O, Hilliges M, Björnhagen V, et al. Skin changes in patients claiming to suffer from "screen dermatitis": a two-case open-field provocation study. *Exp Dermatol* 1994; 3: 234.
  45. Johansson O, Hilliges M, Han SW. A screening of skin changes, with special emphasis on neurochemical marker antibody evaluation, in patients claiming to suffer from "screen dermatitis" as compared to normal healthy controls. *Exp Dermatol* 1996; 5: 279.
  46. Gangi S, Johansson O. Skin changes in "screen dermatitis" versus classical UV- and ionizing irradiation-related damage: similarities and differences. *Exp Dermatol* 1997; 6: 283.
  47. Johansson O, Gangi S, Liang Y, et al. Cutaneous mast cells are altered in normal healthy volunteers sitting in front of ordinary TVs/PCs: results from open-field provocation experiments. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 513.
  48. Berg M. Facial skin complaints and work at visual display units. Epidemiological, clinical and histopathological studies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 150 (Suppl): 1.
  49. Berg M, Hedblad MA, Erhardt K. Facial skin complaints and work at visual display units. A histopathological study. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 216.
  50. Bergqvist U, Wahlberg JE. Skin symptoms and disease during work with visual display terminals. *Contact Dermatitis*. 1994; 30: 197.
  51. Berg M. Skin problems in workers using visual display terminals. A study of 201 patients. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 335.
  52. Berg M, Arnetz BB, Lidén S, et al. Techno-stress. A psychophysiological study of employees with VDU-associated skin complaints. *J Occup Med* 1992; 34: 698.
  53. Eriksson N, Höög J, Sandström M, et al. Facial skin symptoms in office workers. A five-year follow-up study. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 108.
  54. Berg M, Lonne-Rahm SB, Fischer T. Patients with visual display unit-related facial symptoms are stingers. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 44.
  55. Swanbeck G, Bleeker T. Skin problems from visual display units. Provocation of skin symptoms under experimental conditions. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 46.
  56. Oftedal G, Nyvang A, Moen BE. Long-term effects on symptoms by reducing electric fields from visual display units. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 415.
  57. Pazzaglia M, Lucente P, Vincenzi C, et al. Contact dermatitis from nickel in mobile phones. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 362.
  58. Fasoldt JJ, Tieu KD. Chronic unilateral preauricular rash. *Am Fam Physician* 2011; 83: 1337.
  59. Guarneri F. "Cell phone diseases": a review of clinical evidence and perspectives. *Treatment strategies. Dermatology* 2011; 1: 55.
  60. Suárez A, Chimento S, Tosti A. Unusual localization of cell phone dermatitis. *Dermatitis* 2011; 22: 277.
  61. Dannepond C, Armingaud P. Breast eczema: mobile phones must not be overlooked. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139: 142.
  62. International Telecommunication Union - Telecommunication Development Sector (ITU-D). Key 2000-2011

- Country data - Mobile Cellular subscriptions. Sito Internet ITU-D (<http://www.itu.int/ITU-D/ict/statistics/index.html>), 2012. Verificato il 19 agosto 2012.
63. Livideanu C, Giordano-Labadie F, Paul C. Cellular phone addiction and allergic contact dermatitis to nickel. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 130.
  64. Guarneri F, Guarneri C, Cannavò SP. An unusual case of cell phone dermatitis. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 117.
  65. Ozkaya E. Bilateral symmetrical contact dermatitis on the face and outer thighs from the simultaneous use of two mobile phones. *Dermatitis* 2011; 22: 116.
  66. Berk DR, Bayliss SJ. Cellular phone and cellular phone accessory dermatitis due to nickel allergy: report of five cases. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 327.
  67. Seishima M, Oyama Z, Yamamura M. Cellular phone dermatitis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 272.
  68. Seishima M, Oyama Z, Oda M. Cellular phone dermatitis with chromate allergy. *Dermatology* 2003; 207: 48.
  69. Lee DY, Yang JM. Preauricular eczema: a sign of cellular phone dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 201.
  70. Tan S, Nixon R. Allergic contact dermatitis caused by chromium in a mobile phone. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 246.
  71. Thyssen JP, Johansen JD, Zachariae C, et al. The outcome of dimethylglyoxime testing in a sample of cell phones in Denmark. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 38.
  72. Luo J, Bercovitch L. Cellphone contact dermatitis with nickel allergy. *CMAJ* 2008; 178: 23.
  73. The European Directive, 76/769, EEC -12th amendment (94/27/EC) -20th July 1999.
  74. Jensen P, Johansen JD, Zachariae C, et al. Excessive nickel release from mobile phones: a persistent cause of nickel allergy and dermatitis. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 354.
  75. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, et al. Concomitant sensitization to triglycidyl isocyanurate, diaminodiphenylmethane and 2-hydroxyethyl methacrylate from silk-screen printing coatings in the manufacture of circuit boards. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 12.
  76. Kanerva L, Tarvainen K, Jolanki R, et al. Airborne occupational allergic contact dermatitis due to trimethylolpropane triacrylate (TMPTA) used in the manufacture of printed circuit boards. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 292.
  77. Skotnicki S, Pratt MD. Occupational dermatitis to ultraviolet-cured acrylic-based inks in computer hard disc manufacturing. *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 179.

## Il valore predittivo del polimorfismo C1237-T di TLR9 mutato nell'eruzione eritemato-papulo-pustolosa da inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico

Veronica Bellini<sup>1</sup>, Stefano Fiorucci<sup>2</sup>, Barbara Renga<sup>2</sup>, Simona Pelliccia<sup>1</sup>, Leonardo Bianchi<sup>1</sup> e Paolo Lisi<sup>1</sup>

**Riassunto.** *Introduzione:* i toll-like receptors (TLRs) sono coinvolti nelle risposte immuni e possono presentare geneticamente SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) in grado di alterarne la funzionalità. Tra questi, TLR9 può avere una mutazione a carico del suo SNP C-1237T che sembra essere correlata con patologie disimmuni. *Obiettivi:* verificare l'incidenza di SNP C-1237T di TLR9 in una popolazione di pazienti con eruzione eritemato-papulo-pustolosa (EEPP) indotta da farmaci inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico (EGF) e la correlazione delle sue varianti genotipiche con il sesso, la gravità dell'eruzione e la sede di localizzazione della neoplasia. *Materiali e metodi:* 26 pazienti con EEPP da farmaci inibitori dei recettori di EGF sono stati sottoposti a sequenziamento del DNA da sangue periferico per la ricerca della mutazione di SNP C-1237T di TLR9. La gravità dell'eruzione cutanea è stata quantificata utilizzando EGFRISTI (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-related Skin Toxicity Index). *Risultati:* la mutazione a carico di SNP C-1237T di TLR9 è stata trovata nel 30,8% dei pazienti e pertanto in una percentuale superiore a quella riportata nella popolazione caucasica (12%). Il suo riscontro era correlato con la gravità dell'eruzione (0% nelle eruzioni lievi, 26,7% in quelle moderate, 57,1% in quelle gravi) e con la sede di localizzazione della neoplasia (7/15 neoplasie del polmone, 1/9 neoplasie del colon-retto, 0/2 neoplasie del distretto testa-collo). *Conclusioni:* i dati, se confermati su casistica più ampia, potrebbero consentire lo screening dei pazienti da trattare con gli inibitori dei recettori di EGF, in quanto le EEPP più gravi sono indicative di migliore risposta oncologica al trattamento.

**Parole chiave:** toll-like receptor 9, polimorfismo C-1237T, inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico, eruzione eritemato-papulo-pustolosa, reazioni avverse a farmaci.

**Summary.** *The predictive value of the mutation of TLR9 C1237-T single nucleotide polymorphism in erythematous and papulo-pustular eruption from epidermal growth factor receptor inhibitors.* *Background:* erythematous and papulo-pustular eruption (EPPE) is the most common cutaneous adverse reaction induced by Epidermal Growth Factor Receptor inhibitors (EGFRI). This rash greatly worsens the quality of life of patients. Toll-like receptors (TLRs) are a family of receptors involved in immune responses which may present genetic Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) able to alter the gene functionality. A role of some TLRs in the pathogenesis of inflammatory diseases and cancers was recently suggested. It has been reported that TLR9 presents a mutation in its C-1237T SNP which seems to be correlated with several autoimmune diseases, such as atopic dermatitis and asthma. Furthermore, it is possible that some synthetic agonists of TLR9, called CpG-oligodeoxynucleotides, are able to stimulate the antitumoral innate immune response. *Objectives:* to assess the incidence of TLR9 C-1237T SNP in patients with EPPE induced by EGFRI and the correlations of genotypic variations of TLR9 C-1237T SNP with gender, EPPE and tumor site. *Materials and methods:* blood sampling for DNA extraction and sequencing to search the TLR9 C-1237T SNP mutation were carried out in 26 patients with EPPE induced by erlotinib in 14, cetuximab in 11, and tovoron in 1. The eruption severity was quantified using EGFRISTI (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-related Skin Toxicity Index). The rash was considered mild, moderate, or severe if EGFRISTI value was < 20, between 20 and 40, or > 40, respectively. *Results:* TLR9 C-1237T SNP mutation was found in 30.8% of patients. This percentage is higher than that reported in the literature for Caucasian population (12%). The presence of mutation was

<sup>1</sup> Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche e Sanità pubblica, Università degli studi di Perugia;

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università degli studi di Perugia.

Dr.ssa Veronica Bellini, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Polo ospedaliero-universitario Santa Maria della Misericordia, Sant'Andrea delle Fratte, 06156 Perugia (e-mail: bellini.veronica@libero.it).

Il lavoro è stato presentato e premiato all'11° Congresso nazionale della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA), Bari, 29 settembre - 1 ottobre 2011.

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 10 ottobre 2012.

correlated with the eruption severity (0% in mild, 26.7% in moderate, 57.1% in severe) and the cancer site (7/15 lung cancers, 1/9 colon/rectum cancers, 0/2 head/neck cancers). *Conclusions:* the data, if confirmed in a wider number of cases, could allow the screening of patients to be treated with EGFRi because the most serious EPPEs are indicative of better response to cancer treatment.

**Key words:** toll-like receptor 9, C-1237T polymorphism, epidermal growth factor receptor inhibitors, erythematous and papulo-pustular eruption, adverse drug reactions.

## Introduzione

I toll-like receptors (TLRs) sono una famiglia di recettori coinvolti nell'immunità innata ed acquisita. Le cellule immuni riconoscono alcune molecole espresse e/o prodotte dai patogeni, dette PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), tramite i recettori PRRs (Pattern Recognition Receptors). I TLRs sono PRRs<sup>1</sup>. Ne sono noti 13, alcuni localizzati a livello membranale, altri endosomiali. Tutti possono presentare, geneticamente, polimorfismi o SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), cioè una variazione genetica a livello di una sequenza di acidi nucleici, caratterizzata da una differenza a carico di un unico nucleotide e presente in almeno l'1% della popolazione. SNP può localizzarsi in regioni di DNA codificanti e non; quindi, non implica necessariamente differenze di fenotipo ma solo di genotipo. Pur non essendo in grado di indurre una patologia, si ritiene che SNPs siano in grado di alterare la funzionalità del gene, ma con implicazioni funzionali ancora poco note<sup>2</sup>.

Per alcuni TLRs recentemente è stato ipotizzato un ruolo nella patogenesi di malattie infiammatorie, cutanee e non, così come in ambito oncologico, dermatologico e non. In particolare TLR9, espresso dagli endosomi cellulari e codificato da 2 esoni localizzati nel cromosoma 3 (cr. 3p21.3), è oggetto di studio, in quanto la presenza di una mutazione a carico del suo SNP C-1237T sembra essere correlata con una predisposizione a sviluppare alcune patologie disimmuni, quali asma e dermatite atopica<sup>3</sup>. Pure la letteratura oncologica ha rivolto la sua attenzione a TLR9, in quanto è stata creata una nuova classe di farmaci antitumorali che sfrutta un suo agonista di sintesi, i CpG-ODNs (CpG-oligodeoxynucleotides), che sembrerebbe in grado di stimolare la risposta immune innata antitumorale<sup>4,5</sup>.

Il nostro studio è stato condotto su una serie di pazienti con eruzione eritemato-papulo-pustolosa (EEPP) indotta da farmaci inibitori

dei recettori del fattore di crescita epidermico (EGF: Epidermal Growth Factor). Questa manifestazione rappresenta la più frequente espressione della tossicità cutanea indotta dagli anti-EGF, riscontrandosi nel 60-80% dei pazienti. E' caratterizzata da lesioni follicolari e non, in genere asintomatiche o poco pruriginose, localizzate prevalentemente al volto (e in particolare a livello di fronte, naso, guance, pieghe naso-geniene e regione periorale), al cuoio capelluto, al collo, allo scollo, alla regione sternale e al terzo superiore del dorso, con possibile estensione all'addome, ai glutei e agli arti. L'esordio è in genere precoce; le lesioni poi evolvono in squamo-croste (3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> settimana), a cui segue la comparsa di xerosi, aree eritemato-teleangectasiche (5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> settimana), con possibili esiti pigmentari brunastri<sup>6</sup>.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di verificare l'incidenza di SNP C-1237T nei pazienti con eruzione eritemato-papulo-pustolosa, così come la correlazione delle sue varianti genotipiche con il sesso, la gravità dell'eruzione e la sede di localizzazione della neoplasia.

## Materiali e metodi

Sono stati arruolati 26 pazienti (9 femmine, 17 maschi) con EEPP da inibitori dei recettori di EGF (14 da erlotinib, 11 da cetuximab, 1 da tovok), affetti da neoplasia del polmone (15), del colon (9) e del distretto testa/collo (2). La casistica è stata suddivisa in 3 gruppi in rapporto alla gravità dell'eruzione (lieve, moderata e grave), determinata utilizzando EGFRISTI (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-related Skin Toxicity Index) da noi proposto<sup>7</sup>, il cui range è compreso tra 0 e 100. In particolare, l'eruzione viene considerata lieve se l'indice è compreso tra 0,5 e 20, moderata tra 20,5 e 40, e grave se >40.

Dopo acquisizione del consenso informato scritto, tutti i pazienti sono stati sottoposti a

Tabella I - Genotipo di SNP C-1237T e gravità dell'eruzione eritemato-papulo-pustolosa valutata con EGFRISTI'.

Gravità eruzione	Genotipi	Pazienti	
		No	%
Lieve	Wild type	4/4	100
	Mutato	0/4	-
Moderata	Wild type	11/15	73,3
	Mutato	4/15	26,7
Grave	Wild type	3/7	42,8
	Mutato	4/7	57,1

prelievo ematico di sangue periferico (in provetta con EDTA), dal quale è stato estratto DNA cellulare (QIAamp® DNA Kit, QIAGEN, Hilden, Germania), secondo il protocollo fornito dai produttori del kit. Questo è stato quindi amplificato e genotipizzato mediante Real-Time PCR con metodica TaqMan e sequenziato secondo il metodo di Sanger per la ricerca della mutazione di SNP C-1237T (rs5743836) di TLR9. I genotipi possibili sono wild type, con basi di timina in entrambi gli alleli (TT), o mutati, in cui citosina sostituisce timina, in uno (CT) o entrambi gli alleli (CC)<sup>8</sup>.

## Risultati

Nei pazienti con EEPP da inibitori dei recettori di EGF è stata riscontrata la mutazione a carico di SNP C-1237T di TLR9 nel 30,8% (8/26) dei casi; in tutti i mutati il genotipo riscontrato è stato CT. Tale percentuale è superiore a quella segnalata nella popolazione caucasica da altri<sup>9,10</sup>.

La mutazione era più frequente nei maschi [6/17 (35,3%) vs 2/9 (22,2%)], ma senza correlazione statisticamente significativa.

La distribuzione della casistica in rapporto alla gravità dell'eruzione cutanea è riportata nella tabella I, dalla quale emerge un progressivo incremento del numero dei pazienti con SNP C-1237T mutato in relazione con l'aumento di EGFRISTI. Degli 8 soggetti con mutazione, 4 presentavano eruzione grave (4/7 = 57,1%) e 4 moderata (4/15 = 26,7%).

La mutazione di SNP C-1237T, infine, era nettamente più frequente nei pazienti con neoplasia polmonare (7/15 = 46,7%) rispetto a quelli con neoplasia del colon-retto (1/9 = 11,1%) o del distretto testa-collo (0/2) (tabella II).

Tabella II - Genotipo di SNP C-1237T e sede della neoplasia.

Sedi neoplasie	Genotipi	Pazienti	
		No.	%
Polmone	Wild type	8/15	53,3
	Mutato	7/15	46,7
Colon-retto	Wild type	8/9	88,9
	Mutato	1/9	11,1
Testa-collo	Wild type	2/2	100
	Mutato	0/2	-

## Discussione

La comparsa e soprattutto la gravità di EEPP nei pazienti in terapia con farmaci inibenti i recettori di EGF sembrano condizionarne la prognosi, essendo stata documentata una correlazione diretta con una migliore risposta oncologica al trattamento<sup>11</sup>. Pertanto, la possibilità di predire la realizzazione dell'eruzione cutanea e la sua gravità sarebbe fortemente utile e degna di grande interesse. E' noto, ad esempio, che alcune tipizzazioni molecolari (come la presenza della mutazione del gene K-RAS nelle cellule neoplastiche<sup>12</sup>) consentono d'identificare i pazienti responder agli inibitori dei recettori di EGF. Il poter aggiungere anche criteri di screening soggettivi del paziente prima dell'inizio della terapia rappresenta un obiettivo futuro per una scelta il più possibile mirata del trattamento oncologico.

Proprio in tale ottica sembrerebbero collocarsi i risultati del nostro studio. TLR9 è stato oggetto di recenti ricerche in ambito oncologico<sup>4,5</sup>, allergologico<sup>13,14</sup> e dermatologico<sup>15,16</sup>. Anche in considerazione di ciò abbiamo ritenuto opportuno studiare tale recettore e in particolare il suo polimorfismo C-1237T, il cui genotipo mutato è considerato il maggiore imputato nella predisposizione a patologie disimmuni<sup>14</sup>.

Nella nostra serie di pazienti, quelli con eruzione cutanea grave (EGFRISTI > 40) hanno mostrato, nel 57,1% dei casi, la mutazione (T/C) di C-1237T, che invece era presente solo nel 26,7% di quelli con eruzione moderata ed era assente in quelli con eruzione lieve. Se il dato dovesse essere confermato su casistica più ampia, i pazienti con mutazione T/C, realizzando eruzioni più gravi, dovrebbero avere anche una migliore risposta al trattamento antitumorale. Ne consegue che la preliminare estrazione del DNA cellulare e la genotipizzazione per identificare la presenza della mutazione del sopradetto SNP, potrebbero essere

utili per lo screening dei pazienti da trattare.

Merita di essere pure sottolineato il fatto che la mutazione del polimorfismo C-1237T sembrerebbe essere condizionata dal tipo di neoplasia, essendo stata riscontrata nel 46,7% dei pazienti con carcinoma polmonare e solo nell'11,1% di quelli con carcinoma colon-rettile. La mutazione, per di più, era assente nei 2 pazienti con patologia del distretto testa-collo. Anche questo dato dovrà essere indagato su casistica più ampia.

## Bibliografia

1. Medzhitov R, Janeway Jr CA. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997; 91: 295.
2. Lazarus R, Klimecki WT, Raby BA, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics* 2003; 81: 85.
3. Berghofer B, Frommer T, König IR, et al. Common human toll-like receptor 9 polymorphisms and haplotypes: association with atopy and functional relevance. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1147.
4. Pashenkov M, Goëss G, Wagner C, et al. Phase II trial of a toll-like receptor 9-activating oligonucleotide in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5716.
5. Krieg AM. Toll-like receptor 9 (TLR9) agonists in the treatment of cancer. *Oncogene* 2008; 27: 161.
6. Lisi P, Bellini V, Bianchi L. Tossicità cutanea in corso di trattamento combinato con inibitori dei recettori del fattore di crescita epidermico e radioterapia. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2011; 65: 16.
7. Lisi P, Bellini V, Bianchi L. EGFRISTI: a proposal for a new tool for grading Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-related Skin Toxicity Index (in press).
8. Chuang TH, Ulevitch RJ. Cloning and characterization of a subfamily of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR 9. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 372.
9. Noguchi E, Nishimura F, Fukai H, et al. An association study of asthma and total serum immunoglobulin E levels for toll-like receptor polymorphism in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 177.
10. Velez DR, Wejse C, Stryjewski ME, et al. Variants in toll-like receptors 2 and 9 influence susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians, African-Americans, and West Africans. *Hum Genet* 2010; 127: 65.
11. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice. *Neoplasma* 2013; 60: 26.
12. Califano R, Landi L, Cappuzzo F. Prognostic and predictive value of K-RAS mutations in non-small cell lung cancer. *Drugs* 2012; 19 (Suppl 1): 28.
13. Gangloff SC, Guenounou M. Toll-like receptor and immune response in allergic disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26: 115.
14. Novak N, Yu CF, Busmann C, et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy* 2007; 62: 766.
15. Jarousse V, Quereux G, Marques-Briand S, et al. Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Eur J Dermatol* 2006; 16: 636.
16. Li J, Chen J, Tan Z, et al. Expression of TLR9 and its mRNA in the lesions of lichen planus. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2007; 27: 203.

## Il patch test nella diagnosi eziologica delle reazioni avverse a farmaci inibitori di tumor necrosis factor alfa

Luisa Di Costanzo, Nicola Balato, Cataldo Patruno, Serena La Bella e Fabio Ayala

**Riassunto.** Tumor necrosis factor alfa ( $TNF\alpha$ ) è una citochina proinfiammatoria che gioca un ruolo centrale nella patogenesi di alcune patologie infiammatorie. Gli inibitori di  $TNF\alpha$  ( $TNF\alpha$ -I) sono farmaci biologici utilizzati con successo nel trattamento di tali disordini. Sono descritte diverse reazioni avverse da  $TNF\alpha$ -I; quelle cutanee sono le più frequenti. L'utilizzo del patch test per la diagnosi di tali reazioni è controverso. Abbiamo pertanto praticato test epicutanei (patch test e scratch-patch test) con serie standard SIDAPA e con i farmaci come tali in 6 pazienti con reazioni avverse da  $TNF\alpha$ -I (orticaria in 3, eruzione eczematosa in 2, eruzione psoriasiforme in 1). I risultati ottenuti non sembrerebbero raccomandare l'uso di tali metodiche per la diagnosi eziologica delle reazioni avverse cutanee da  $TNF\alpha$ -I.

**Parole chiave:** patch test, scratch-patch test, psoriasi, farmaci inibitori di  $TNF\alpha$ .

**Summary.** Patch testing for the diagnosis of adverse reactions to tumor necrosis factor alpha ( $TNF\alpha$ ) inhibitors. Tumor necrosis factor alpha ( $TNF\alpha$ ) is a proinflammatory cytokine produced by different cell types (T-lymphocytes, keratinocytes, and Langerhans cells) which plays an important role in immune system regulation.  $TNF\alpha$ -inhibitors ( $TNF\alpha$ -Is) are successfully used in the treatment of a large variety of chronic autoimmune disorders, such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn disease, and psoriasis. Severe adverse events are uncommon and include lymphomas, opportunistic infections like tuberculosis, and demyelinating disorders. Literature analysis reveals that a wide variety of undesirable cutaneous reactions can be associated with  $TNF\alpha$ -Is. These include eczematous eruptions, cutaneous lymphomas, herpes simplex, bacterial infections, lichenoid or psoriasiform eruptions, erythema multiforme, lupus erythematosus, and acute generalized exanthematous pustulosis. In literature, patch testing is a debated method to diagnose some cutaneous adverse reaction. In order to evaluate if patch testing could be a suitable method to screen these patients, we enrolled 6 patients with skin adverse reactions to biologic drugs. Three of them experienced urticaria, two eczematous eruption, and one psoriasiform eruption. Another 21 psoriatic patients treated with  $TNF\alpha$ -Is with no side effects and 25 healthy subjects were enrolled as controls. All the subjects were tested with the commercial preparation of 3  $TNF\alpha$ -Is (adalimumab, etanercept, and infliximab) as is. In addition, a scratch-patch test was performed to enhance penetration of the drugs into the skin because of their high molecular weight (~ 150,000 Da). The tests were read at 30 mins, 48 and 72 hrs, and at day 7. The method was made by causing mechanical injury to the epidermis with a sterile skin prick lancet in order to compromise the stratum corneum, thus also big substances may penetrate the skin. In all cases patch and scratch-patch tests were negative. One patient who experienced generalized acute urticaria during the treatment with infliximab did not react to this drug, but a late, persistent, slight reaction to scratch patch test with etanercept was registered, probably due to an irritative reaction. In conclusion, our data seem to suggest that both conventional patch test and scratch-patch test with  $TNF\alpha$ -Is are not reliable methods for the diagnosis of urticarial, eczematous, or psoriasiform eruptions presumably due to these drugs when commercial solutions are used for testing. Moreover, false positive reactions may be seen when scratch patch test is performed to enhance skin penetration.

**Key words:** patch test, scratch-patch test, psoriasis,  $TNF\alpha$ -inhibitors.

### Introduzione

Tumor Necrosis Factor alfa ( $TNF\alpha$ ) è una citochina proinfiammatoria implicata nella

regolazione del sistema immune.  $TNF\alpha$  gioca un ruolo di centrale importanza nella patogenesi di diverse patologie infiammatorie quali psoriasi, psoriasi artropatica, artrite reumatoi-

de, malattia di Crohn<sup>1</sup>. Gli inibitori del TNF $\alpha$  (TNF $\alpha$ -I) sono farmaci biologici utilizzati con successo nel trattamento di tali malattie. Le reazioni avverse gravi quali linfomi, infezioni opportuniste, malattie autoimmuni sono rare<sup>2</sup>. Più frequenti sono invece quelle cutanee, quali reazioni nell'area di inoculazione, orticaria, eruzioni eczematose o psoriasiformi<sup>3</sup>. E' stato suggerito che, in tali casi, il patch test (PT) con il farmaco ritenuto responsabile possa essere utilizzato nella diagnosi<sup>3</sup>. Altri Autori<sup>4</sup>, invece, non hanno ritenuto idonea tale metodica.

## Materiali e metodi

Allo scopo di valutare il ruolo del PT nella diagnosi eziologica delle reazioni avverse cutanee a TNF $\alpha$ -I sono stati arruolati 6 pazienti, 2 maschi e 4 femmine, con età compresa tra 34 e 59 anni (età media: 47,8 anni), con pregresse reazioni avverse cutanee diffuse da TNF $\alpha$ -I.

Tre pazienti avevano sviluppato orticaria acuta pochi minuti dopo la somministrazione, 2 un'eruzione eczematosa e 1 un'eruzione psoriasiforme in corso di trattamento (tabella I). Sono stati inoltre inseriti nello studio, come controlli, 21 pazienti affetti da psoriasi o da psoriasi artropatica trattati con TNF $\alpha$ -I senza effetti collaterali (tabella II), nonché 25 volontari sani, 14 maschi e 11 femmine, di età compresa tra 18 e 55 anni (età media: 37,3 anni) che non avevano mai praticato terapie biologiche. Ogni paziente o volontario dava il proprio consenso per partecipare allo studio.

Sia i pazienti che i volontari sani erano sottoposti a PT con la serie standard SIDAPA e con 3 formulazioni commerciali contenenti TNF $\alpha$ -I (adalimumab, etanercept, infliximab) come tali. I farmaci venivano testati anche mediante scratch patch test (SPT), ovvero scarificando con ago sterile lo strato corneo e applicando l'apparato testante con la sostanza da saggiare, come nel PT classico<sup>5</sup>. I tempi di

Tabella I - *Dati clinico-anamnestici dei 6 pazienti con pregressa reazione avversa cutanea a inibitori di TNF $\alpha$ .*

Caso	Sesso	Età	Diagnosi	Farmaci	Eventi avversi	PT	SPT
1	M	39	PsA	Adalimumab	Eruzione eczematosa	Negativo	Negativo
2	F	54	Ps	Infliximab	Orticaria	Negativo	Etanercept: eritema (G3- G7)
3	F	34	PsA	Etanercept	Orticaria	Negativo	Negativo
4	M	46	PsA	Infliximab	Eruzione eczematosa	Negativo	Negativo
5	F	55	Ps	Adalimumab	Eruzione psoriasiforme	Negativo	Negativo
6	F	59	PsA	Adalimumab	Orticaria	Negativo	Negativo

PT = patch test; SPT = scratch patch test; Ps = psoriasi; PsA = psoriasi artropatica

Tabella II - *Dati clinico-anamnestici dei 21 pazienti che avevano utilizzato inibitori di TNF $\alpha$  senza effetti collaterali.*

Caso	Sesso	Età	Diagnosi	Farmaci	PT	SPT
1	M	45	Ps	Adalimumab	Negativo	Negativo
2	M	67	Ps	Etanercept	Negativo	Negativo
3	F	54	Ps	Etanercept	Negativo	Negativo
4	F	56	PsA	Infliximab	Negativo	Negativo
5	M	44	PsA	Adalimumab	Negativo	Negativo
6	M	59	Ps	Adalimumab	Negativo	Negativo
7	F	65	Ps	Adalimumab	Negativo	Negativo
8	M	61	PsA	Infliximab	Negativo	Negativo
9	M	65	Ps	Etanercept	Negativo	Negativo
10	M	56	Ps	Etanercept	Negativo	Negativo
11	F	55	PsA	Adalimumab	Negativo	Negativo
12	M	53	PsA	Adalimumab	Negativo	Negativo
13	M	46	Ps	Etanercept	Negativo	Negativo
14	M	55	PsA	Etanercept	Negativo	Negativo
15	F	45	Ps	Adalimumab	Negativo	Negativo
16	F	51	Ps	Infliximab	Negativo	Negativo
17	M	34	Ps	Infliximab	Negativo	Negativo
18	F	37	PsA	Adalimumab	Negativo	Negativo
19	M	57	Ps	Etanercept	Negativo	Negativo
20	M	67	Ps	Adalimumab	Negativo	Negativo
21	M	59	PsA	Etanercept	Negativo	Negativo

PT = patch test; SPT = scratch patch test; Ps = psoriasi; PsA = psoriasi artropatica

valutazione e la scala di lettura sono quelli del PT. E' stato riportato che con il SPT è possibile veicolare anche molecole di grandi dimensioni<sup>5</sup>.

L'apparato testante utilizzato era il van der Bend square chamber test<sup>®</sup>, tenuto in sede mediante cerotto anallergico Curafix<sup>®</sup>. Le letture del test sono state praticate dopo 30 min, 1, 48 e 96 h, ed in settimana giornata, utilizzando la scala di valutazione della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA)<sup>6</sup>.

## Risultati

In tabella I e II sono riportati i risultati dei test praticati. Nessuna reazione è stata evidenziata nel gruppo dei 21 pazienti che avevano utilizzato TNF $\alpha$ -I senza effetti collaterali, così come nel gruppo dei 25 volontari sani. Negativi erano anche i PT praticati nei 6 pazienti con pregresse reazioni avverse cutanee da TNF $\alpha$ -I. Lo SPT era negativo in 5/6 pazienti; in una sola paziente lo SPT con etanercept evidenziava, a 72 h, lieve eritema che persisteva anche dopo 7 giorni. La paziente era affetta da psoriasi artropatica ed aveva manifestato orticaria diffusa subito dopo la somministrazione della terza dose di infliximab, mentre non aveva mai praticato terapia con etanercept.

## Discussione

L'introduzione dei farmaci TNF $\alpha$ -I ha influito positivamente sulla storia clinica di alcune patologie croniche anche di interesse dermatologico, quali la psoriasi e la psoriasi artropatica. Negli ultimi anni, l'indubbia efficacia di tali farmaci anche in forme precedentemente considerate di difficile trattamento, ne ha incrementato l'utilizzo. Di pari passo sono aumentate anche le segnalazioni di eventi avversi, la cui frequenza sembra essere diversa per ogni singola molecola. Infatti, una meta-analisi su 16 studi coinvolgenti 7.931 pazienti affetti da psoriasi ha dimostrato un rischio maggiore per infliximab rispetto a etanercept e adalimumab<sup>7</sup>. Le reazioni avverse registrate comprendono eruzioni cutanee, infezioni, tumori, nonché diversi disordini autoimmuni, neurologici, epatologici, ematologici e cardia-

ci. Le reazioni cutanee sono particolarmente frequenti e comprendono reazione nel sito d'inoculazione, orticaria, induzione o riesacerbazione della psoriasi, eruzione psoriasiforme o eczematosa<sup>8,9</sup>.

La reazione in sede d'inoculazione è nella gran parte dei casi di lieve entità e risolve spontaneamente; è riportata essere più comune durante il trattamento con adalimumab ed etanercept<sup>10</sup>. L'orticaria è invece più frequente in seguito alla somministrazione di infliximab e sembra essere legata allo sviluppo di anticorpi specifici<sup>11</sup>. Nella maggior parte dei casi insorgono solo le manifestazioni orticariose/angioedematose; talvolta può coesistere interessamento sistemico fino allo shock anafilattico. Più raramente la reazione immediata da infusione non è correlata con lo sviluppo di anticorpi specifici e può evidenziarsi come prurito o flushing, oppure come sintomatologia sistemica in forma di vomito, ipertermia, aritmie cardiache o ipertensione. La contemporanea assunzione di metotressato, corticosteroidi o azatioprina sembra ridurre la frequenza di tali reazioni. La sensibilizzazione cellulomediata potrebbe invece essere alla base delle eruzioni eczematose e psoriasiformi<sup>3,4</sup>. D'altra parte, è anche descritta la riesacerbazione o la comparsa di una vera e propria psoriasi in seguito al trattamento con TNF $\alpha$ -I; in tali casi, la sospensione del farmaco è seguita dalla risoluzione clinica in circa la metà dei casi<sup>12</sup>.

Il valore del patch test come metodica per identificare un'eventuale reazione da ipersensibilità da TNF $\alpha$ -I, è dibattuto in letteratura<sup>3,4</sup>. Nel nostro studio, non si sono registrate reazioni positive al PT con TNF $\alpha$ -I. Ciò potrebbe essere anche dovuto al peso molecolare dei farmaci testati. Secondo la cosiddetta "regola dei 500 Da", infatti, l'assorbimento percutaneo di molecole con peso superiore a 500 Da è fortemente ridotto rispetto a quello di sostanze con peso inferiore, come ad esempio i principali allergeni da contatto<sup>5</sup>. Per l'elevato peso molecolare di adalimumab, etanercept e infliximab (rispettivamente, 148.000, 149.100 e 150.000 Da), è altamente improbabile che queste sostanze possano raggiungere in modo significativo le cellule immunocompetenti, anche se applicati in oclusione, come accade nel PT. Pertanto, nel presente studio è stato utilizzato anche lo SPT allo scopo di permettere una migliore

penetrazione cutanea dei farmaci.

Anche lo SPT è però risultato negativo; in un solo caso si evidenziava una lieve reazione eritematosa, ad insorgenza tardiva e persistente, allo SPT con etanercept in una paziente con pregressa orticaria acuta diffusa dopo somministrazione di infliximab. La paziente non aveva mai praticato in precedenza terapia con etanercept e i test con infliximab erano negativi. Pertanto la reazione evidenziata potrebbe essere interpretata come una reazione irritativa, verosimilmente con gli aspetti della cosiddetta irritazione “paradosa” o ritardata. La possibilità di tale tipo di reazione e la negatività dei test (anche quando è presente l’aspetto della reazione a tipo ipersensibilità da contatto) non sembrerebbe raccomandare l’uso dello SPT per la diagnosi eziologica delle reazioni avverse da TNF $\alpha$ -I, confermando quanto già riportato da Lecluse *et al*<sup>4</sup>, relativamente all’utilizzo del solo PT.

## Bibliografia

1. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 996.
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1: overview of psoriasis and guidelines of care for treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826.
3. Seneschal J, Lepreux S, Milpied B, et al. Psoriasiform eruptions during anti TNF-alpha treatment: psoriasis or not? *Arch Dermatol* 2007; 143: 1593.
4. Lecluse LL, Piskin G, Bos JD, et al. The use of patch tests in determining hypersensitivity to etanercept and infliximab. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1070.
5. Nino M, Balato N, Di Costanzo L, et al. Scratch-patch test for the diagnosis of allergic contact dermatitis to aciclovir. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 56.
6. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su Dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 43.
7. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 513.
8. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology* 2005; 211: 209.
9. Roé E, Puig L, Corella F, et al. Cutaneous adverse effects of biological therapies for psoriasis. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 693.
10. Paltiel M, Gober LM, Deng A, et al. Immediate type I hypersensitivity response implicated in worsening injection site reactions to adalimumab. *Arch Dermatol* 2008; 144: 190.
11. Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008; 159: 527.
12. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 1.

## Anafilassi da magnesio stearato

Luca Stingeni, Stefano Caraffini, Veronica Bellini, Diletta Neve e Paolo Lisi

**Riassunto.** Viene riportato il caso di una donna di 49 anni che ha più volte presentato anafilassi (caratterizzata da eruzione eritemato-edematosa, tosse stizzosa e perdita di coscienza) dopo assunzione di numerosi farmaci, per lo più antibiotici. Dopo accurate indagini allergodiagnostiche (patch test, prick test e test intradermico con farmaci incriminati e alternativi, test di tolleranza orale con farmaci e con placebo) e dopo attento esame della composizione dei preparati farmaceutici che avevano causato recidiva della sintomatologia, è stato precisato il ruolo eziologico di magnesio stearato. Si tratta di un eccipiente impiegato per l'allestimento di numerosi prodotti farmaceutici sotto forma di compresse, capsule e bustine; il suo impiego consente di aumentarne la scorrevolezza e di ridurne la capacità aderente, così come di favorire il progressivo assorbimento del principio attivo e la sua cessione protratta. Non ci risultano altri casi di anafilassi da magnesio stearato segnalati in letteratura.

**Parole chiave:** magnesio stearato, anafilassi, eccipienti, reazioni avverse a farmaci.

**Summary.** *Anaphylaxis induced by magnesium stearate.* A case of a 49-year-old non atopic woman who suffered from anaphylaxis characterized by erythematous-oedematous rash, cough and loss of awareness after oral therapy with ciprofloxacin and others drugs, mostly antibiotics, is reported. Allergodiagnostic in vivo investigations (patch test, prick test and intradermal testing with incriminated and alternative drugs, oral and intramuscular challenge tests with alternative drugs and placebo) were done: multiple anaphylactic reactions were observed but only when the patient was orally administered drugs containing magnesium stearate as excipient. This is a chemical widely used in the pharmaceutical industry for its excellent anti-binder properties. It is used for the preparation of numerous drugs in tablets, capsules, and sachets increasing the flowability, reducing the adherent ability, facilitating the progressive absorption of the active principle and its sustained release. To our knowledge, this is the first case report of anaphylaxis induced by magnesium stearate.

**Key words:** magnesium stearate, anaphylaxis, excipients, adverse drug reactions.

### Introduzione

I dati epidemiologici forniti dell'Agenzia Italiana del Farmaco confermano la grande rilevanza delle reazioni avverse a farmaci (RAF) nella pratica medica e in quella dermatologica in particolare. Le RAF, infatti, giustificano il 3-28% dei ricoveri ospedalieri e in un quarto circa dei casi sono coinvolte la cute e/o le mucose<sup>1</sup>. Il loro inquadramento eziopatogenetico non è agevole: è richiesta un'attenta valutazione dei dati anamnestici e l'osservanza di complessi protocolli diagnostici. Inoltre, l'imputabilità farmacologica deve essere ricercata non solo nel principio attivo del preparato farmaceutico somministrato,

ma anche negli eccipienti e additivi in esso presenti al fine di garantire stabilità e conservazione, ma anche adeguato assorbimento e omogenea distribuzione del principio attivo.

### Caso clinico

Una donna non atopica di 49 anni è giunta alla nostra osservazione riferendo un episodio di anafilassi realizzatosi dopo circa 1 ora dall'assunzione di ciprofloxacina (250 mg) per cistite, farmaco già assunto più volte senza problemi. La sintomatologia, caratterizzata da eritema e prurito di grandi pieghe cutanee, regione posteriore del collo e terzo superiore

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 2 maggio 2012.

del tronco, tosse secca e stizzosa, malessere generale e perdita di coscienza di breve durata, regredita prontamente dopo terapia corticosteroidica e antistaminica endovenosa. Sulla base dei criteri da noi proposti per definire le classi di correlazione clinico-anamnestica, è stata prospettata la diagnosi di RAF “molto probabile”<sup>2</sup>.

Dopo circa 2 mesi, al fine di precisare l'eziologia e individuare antibiotici “alternativi”, la paziente è stata sottoposta ai test cutanei allergodiagnostici (TCA) riportati nella tabella I, con esito negativo. In considerazione della gravità della manifestazione clinica, anche se i TCA erano risultati negativi, si è preferito programmare test di tolleranza (TT) con antibiotici appartenenti a classi farmacologiche diverse dai chinoloni, ovvero amoxicillina, eritromicina e doxiciclina. Tale test, eseguito previa acquisizione di consenso informato e scritto in regime di day service a intervallo di 3 settimane tra un farmaco e l'altro, prevedeva la somministrazione, nell'arco di una mattina, di dosi progressivamente crescenti del farmaco (1:1000, 1:100, 1:10, singola dose terapeutica), ogni 30 min. Dopo 15-20 minuti dalla prima dose di ciascuno dei 3 antibiotici, la paziente ha lamentato prurito diffuso, più marcato ai cavi antecubitali, e presentato angioedema modesto del labbro inferiore, tosse stizzosa e dispnea lieve; per tale motivo il TT orale veniva sospeso. E' stato pure effettuato, in singolo cieco, TT orale con placebo (lattosio), con esito negativo, al pari di quanto osservato al TT intramuscolare con teicoplanina.

Tabella I - Test cutanei allergodiagnostici.

Principi attivi	Patch test* (%)	Prick test§ (%)	Test intradermico§ (%)
Eritromicina			
etilsuccinato	25	0,5	-
Gentamicina solfato	25	4	-
Ciprofloxacina	10	2	-
Sulfametoxazolo	10	1	-
Benzilpenicillina			
G sodica	6	0,6	0,6
Amoxicillina	5	2	-
Amoxicillina e acido clavulanico	5	2	2
Ampicillina sodica	5	2	2
Cefazolina sodica	5	2	2
Cefamandolo sodico	5	2	2
Cefuroxima sodico	5	2	2
Ceftriaxone sodico	5	2	2
Cefotaxime sodico	5	2	2

\* in vasellina; § in soluzione fisiologica

Il mese successivo la paziente ci informava che, dopo 10 minuti dall'assunzione autonoma di 1 compressa di idroclorotiazide (5 mg) in associazione a amiloride (50 mg) per edema degli arti inferiori, era insorta orticaria acuta diffusa con angioedema dei padiglioni auricolari in presenza di dispnea, tosse stizzosa e malessere generale.

Nel sospetto del ruolo causale di un eccipiente comune a tutti i preparati incriminati, abbiamo esaminato dettagliatamente la loro composizione; il solo eccipiente che risultava comune a tutti era magnesio stearato (MgS). L'esecuzione di un patch test con MgS (10% in vasellina) ha indotto, dopo 15 minuti dalla sua applicazione, tosse stizzosa, prurito in regione nucale e ai padiglioni auricolari. Anche se negativo alla lettura “immediata”, il patch test è stato prontamente rimosso, con remissione spontanea della sintomatologia in un'ora circa.

L'ulteriore conferma del ruolo eziologico di MgS nell'induzione dei numerosi episodi di anafilassi presentati dalla nostra paziente è stata fornita dall'esito negativo di successivi TT con amoxicillina e claritromicina in sospensione orale, paracetamolo in sciroppo e piroxicam in compresse sublinguali: tali preparazioni risultavano prive di MgS.

## Discussione

MgS [ $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$ ], CAS 557-04-0] è un sale ottenuto dall'unione di 2 molecole di stearato con un catione di magnesio ( $Mg^{2+}$ ). Si presenta come una polvere bianca, inodore ed insolubile in acqua a temperatura ambiente. L'acido stearico, impiegato per la sua produzione, è ottenuto da grassi animali o da oli vegetali per idrogenazione dell'acido oleico; quando etichettato come “naturale”, la sua origine è vegetale. MgS è presente, con la sigla E470b, in numerosi farmaci e integratori in virtù delle sue eccellenti proprietà antiagglomeranti<sup>3</sup>. Tra le sue proprietà, riduce la frizione tra le polveri e lo stampo delle macchine compresse (impedendo il surriscaldamento delle prime e la conseguente denaturazione del principio attivo) e consente il rilascio protratto del principio attivo.

MgS è pure impiegato in ambito industriale nella preparazioni di vernici come essiccante, nel settore tessile come additivo degli oli

di finissaggio, in ambito cosmetologico come emulsionante nelle preparazioni in crema e come migliorante l'adesione alla cute di talchi e ciprie, ma anche nell'industria alimentare come additivo antiagglomerante<sup>3</sup>.

A tutt'oggi non sono presenti in letteratura segnalazioni relative al ruolo di MgS come agente responsabile di RAF. Il dato, a nostro giudizio, non deve destare stupore se si considera che la possibilità che un eccipiente possa rendersi responsabile di RAF cutaneo-mucose non è contemplata neppure nelle linee guida più recenti<sup>4-6</sup>. Il caso presentato, infine, ci offre lo spunto per sottolineare la valenza diagnostica del patch test nell'inquadramento eziopatogenetico delle RAF. Questa, riconosciuta quando la patogenesi è cellulomediata<sup>7,8</sup>, dovrebbe essere presa in considerazione anche quando si prospetta la patogenesi reaginica. In questo caso è indispensabile eseguire il test in ambiente idoneo a fronteggiare eventuali emergenze, effettuando obbligatoriamente una

lettura "immediata", ovvero dopo 20 minuti dalla sua applicazione.

### Bibliografia

1. Sottosanti L. Aumentano le segnalazioni nel 2009. Reazioni (Bollettino di Farmacovigilanza AIFA) 2010; 16: 8.
2. Lisi P, Stingeni L. Utilità delle correlazioni clinico-anamnestiche nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci. Ann Ital Dermatol Allergol 2010; 64: 32.
3. Lewis RJ. Sax's dangerous proprieties of industrial materials. In: Hall AH, Rumack BH (ed). Information System Micromedex Englewood. 10th ed. New York: John Wiley & Sons Inc, 1999; 2268.
4. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105: 259.
5. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 67.
6. Harr T. Diagnostic approach to drug allergy. Chem Immunol Allergy 2012; 97: 47.
7. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 291.
8. Endo JO, Davis C, Powell DL. The potential utility of patch testing in identifying the causative agent of morbilliform drug eruptions. Dermatitis 2011; 22: 114.

## Angioedema da corticosteroidi sistemici: un caso clinico

Cataldo Patruno, Dario Bianca, Teresa Lopez e Nicola Balato

**Riassunto.** Una paziente di 34 anni ha presentato angioedema del volto e della lingua in seguito alla assunzione orale di prednisone (5 mg) o di betametasona disodio fosfato (1 mg). Il prick test e il test di esposizione con deflazacort soluzione orale fino a 6 mg sono risultati negativi. Le reazioni da ipersensibilità immediata nei confronti dei corticosteroidi (CS) sistemici sono una evenienza rara ma con importanti implicazioni cliniche per l'ampia utilizzazione di tali farmaci. In questi pazienti è pertanto necessario individuare molecole, nell'ambito della stessa categoria farmaceutica, che non inducano tale effetto collaterale. Deflazacort, per la sua peculiare struttura chimica, è considerato una valida alternativa in pazienti con ipersensibilità immediata nei confronti di alcuni CS sistemici, quali gli esteri succinici di idrocortisone e metilprednisolone. Il nostro caso suggerisce la possibilità dell'utilizzo di deflazacort anche in pazienti con ipersensibilità nei confronti di prednisone e betametasona disodio fosfato.

**Parole chiave:** reazioni avverse a farmaco, angioedema, cortisonici sistemici, deflazacort, test di tolleranza a farmaci.

**Summary.** *Angioedema induced by systemic corticosteroids.* A 34-year-old woman was referred to us for the occurrence of angioedema of the face and tongue. Angioedema appeared soon after the oral administration of prednisone (5 mg) or betamethasone disodium phosphate (1 mg). Skin prick test and incremental oral challenge test with deflazacort drops (0.06 mg, 0.6 mg, 1.5 mg, 3.0 mg, 6.0 mg) given at hourly intervals (total dose: 11.16 mg) were negative. Immediate hypersensitivity reactions to systemic corticosteroids (CS) are a rare occurrence. Since CS are drugs of widespread use with many indications, investigating for a well-tolerated different type of systemic CS is of the utmost importance in these patients. For this purpose, skin test and oral challenge with an alternative CS are suggested. Due to its molecular structure, deflazacort is reported as a safe molecule in patients with immediate hypersensitivity to some CS, such as succinate esters of hydrocortisone and methylprednisolone. In our case no reaction was seen after skin test and oral challenge with deflazacort, thus suggesting its safe use also in patients with immediate adverse reactions to prednisone and betamethasone disodium phosphate.

**Key words:** adverse drug reactions, angioedema, systemic corticosteroids, deflazacort, incremental oral challenge test.

### Introduzione

I corticosteroidi (CS) sono largamente utilizzati per il trattamento di numerose malattie infiammatorie. D'altra parte, è noto che essi possono indurre numerosi effetti collaterali; in particolare, sempre maggiore attenzione è stata rivolta alle reazioni da ipersensibilità allergica<sup>1</sup>. È stata soprattutto studiata la sensibilizzazione da contatto ai CS topici.

Minori conoscenze esistono, invece, riguardo alle più rare reazioni immediate a

CS sistemici che possono manifestarsi con sintomatologia varia dall'orticaria allo shock anafilattico, verosimilmente con meccanismo immunopatogeno IgE-mediato<sup>2</sup>. Idrocortisone e metilprednisolone sono riportati per essere i più frequenti sensibilizzanti<sup>3</sup>. Le reazioni crociate sono frequenti e, in questi casi, non sembra sia applicabile la classificazione di Coopman *et al*<sup>4</sup> per le sensibilizzazioni da contatto di IV tipo. Ciò pone obiettive difficoltà riguardo ai farmaci alternativi da indicare ai pazienti con reazione immediata a CS.

## Caso clinico

Una paziente di 34 anni, in dialisi peritoneale per insufficienza renale cronica, è giunta alla nostra osservazione per due episodi di angioedema del volto, delle labbra e della lingua, non associato a sintomatologia respiratoria. Il primo era insorto alcuni minuti dopo l'assunzione di una compressa di prednisone da 5 mg (eccipienti: acido stearico, amido di mais, cellulosa microgranulare e lattosio); il secondo, invece, aveva seguito l'assunzione di una compressa effervescente di betametasona disodio fosfato da 1 mg (eccipienti: sodio citrato, sodio bicarbonato, polivinilpirrolidone e sodio benzoato). In ambedue i casi la paziente assumeva cetirizina 10 mg compresse e la sintomatologia regrediva nel giro di circa 1 ora.

Allo scopo di indicare alla paziente un CS alternativo, veniva testato deflazacort<sup>5</sup>. Si utilizzava la soluzione di deflazacort per uso orale del commercio, contenente 22,75 mg/ml del farmaco e, come eccipienti, silicato di alluminio e magnesio, carmellosa sodica, alcol benzilico, sorbitolo 70% soluzione, polisorbato 80, acido acetico e acqua depurata. I test venivano eseguiti a distanza di 3 mesi dall'ultima reazione avversa. Si praticava dapprima prick test con il farmaco come tale, che dava esito negativo alla lettura dopo 30 minuti; istamina e soluzione fisiologica erano utilizzati, rispettivamente, come controlli positivo e negativo. Successivamente si praticava, in presenza di equipaggiamento per la rianimazione, test di esposizione incrementale in singolo cieco con la medesima preparazione di deflazacort. Si somministravano per via orale, ad intervalli di 1 ora, 0,06 mg, 0,6 mg, 1,5 mg, 3 mg e 6 mg, per una dose totale di 11,16 mg di deflazacort. Non sono state osservate reazioni avverse.

## Discussione

Le reazioni allergiche da CS sistemici sono rare rispetto al largo utilizzo di tali farmaci; si calcola, infatti, che attualmente la prevalenza sia di 0,1-0,3%<sup>6</sup>. Esse possono verificarsi in seguito a qualunque tipo di somministrazione (orale, sottocutanea, intrarticolare, intramuscolare, endovenosa), anche se quella endovenosa sembra essere maggiormente a rischio<sup>3</sup>. Le reazioni sono forse più frequenti

nei pazienti asmatici, in quelli con patologie autoimmuni, verosimilmente per un più largo utilizzo di CS sistemici, e, come nel nostro caso, nei soggetti con insufficienza renale o sottoposti a trapianto di rene<sup>7</sup>. La sintomatologia è variabile, dall'orticaria diffusa, all'angioedema, al broncospasmo, fino allo shock anafilattico<sup>8</sup>.

Il meccanismo patogenetico non è stato ancora ben definito, anche se la maggior parte degli Autori<sup>2</sup> propende per un meccanismo IgE-mediato di primo tipo. D'altra parte, ad oggi non è stato ancora individuato il determinante allergenico. E' stato supposto che gli esteri succinati utilizzati per via endovenosa abbiano un maggiore potenziale allergizzante per la loro elevata capacità di legarsi ai gruppi arginini proteici simili ai derivati gliossalici<sup>9</sup>. Ciò spiegherebbe anche la maggiore frequenza di sensibilizzazione da parte di alcune molecole, quali gli esteri succinici di idrocortisone e metilprednisolone. D'altra parte, le reazioni crociate sono state osservate tra diverse molecole con tali caratteristiche ma non con quelle non esterificate; alla luce di tali rilievi, non sembra pertanto utile, per la scelta di farmaci alternativi in pazienti con reazioni immediate da CS sistemici, la classificazione di Coopman *et al*<sup>4</sup> relativa alle sensibilizzazioni da contatto di tipo ritardato.

Nel nostro caso la paziente aveva mostrato una reazione angioedematosa in seguito alla somministrazione orale di prednisone e di betametasona disodio fosfato, farmaci più raramente riportati come possibile causa di reazione immediata a CS. D'altra parte, anche gli eccipienti delle preparazioni assunte dalla paziente erano diversi, per cui è presumibile che la reazione sia stata dovuta ai CS, anche se con meccanismi di tipo crociato di difficile interpretazione in quanto si tratta di molecole con caratteristiche chimiche diverse.

Deflazacort, è stato suggerito come possibile alternativa in pazienti con sensibilizzazione nei confronti degli esteri succinici di idrocortisone o metilprednisolone<sup>10</sup>. Anche nel nostro caso abbiamo scelto di testare deflazacort per la sua singolare struttura chimica (figura 1), caratterizzata da un anello di condensazione 2-metil-ossazolinico in posizione C16 alfa - C17 alfa ed atomi di idrogeno in posizione C9-beta, C8-alfa e C14-alfa; l'anello 2-metil-ossazolinico, inoltre, è presente anche nei metaboliti del farmaco. Sia il prick test che la sommini-

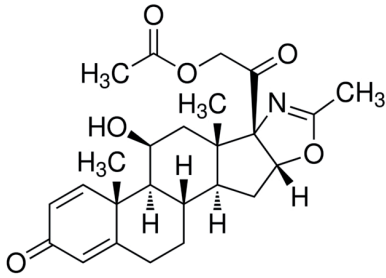


Figura 1 - Formula di struttura di deflazacort.

strazione orale non hanno evidenziato alcuna reazione. Pertanto sembra confermato che la peculiare struttura di deflazacort rispetto ad altri CS lo renda un possibile candidato come molecola alternativa in pazienti con sensibilizzazione immediata ad alcuni CS, in particolare prednisone e betametassone disodio fosfato.

## Bibliografia

1. Burgdorff T, Venelmalm L, Vogt T, et al. IgE mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 425.
2. Venturini M, Lobera T, del Pozzo MD, et al. Immediate hypersensitivity to corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 51.
3. Freymond N, Catelain A, Queille E, et al. Allergic reaction to methylprednisolone. *Rev Med Interne* 2003; 24: 698.
4. Coopman S, Degreef H, Dooms-Gossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989; 121: 27.
5. Kamm GL, Hagemeyer KO. Allergic type reactions to corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 451.
6. Klein-Gitelman AS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: adverse reactions variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998; 25: 1995.
7. Ventura MT, Calogiuri GF, Muratore L, et al. Cross reactivity in cell-mediated and IgE-mediated hypersensitivity to corticosteroids. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3383.
8. Pryse-Phillips WE, Chandra RK, Rose B. Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 34: 1119.
9. Lehman S, Ott H. Glucocorticoid hypersensitivity as a rare but potentially fatal side effect of pediatric asthma treatment: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2: 186.
10. Ventura MT, Calogiuri GF, Martino MG, et al. Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: a study on 10 patients. *Br J Dermatol* 2003; 148: 139.

## Gengivite allergica da contatto causata da impianti dentali: un caso clinico

Colombina Vincenzi, Aurora Maria Alessandrini, Michela Starace, Francesca Bruni e Bianca Maria Piraccini

**Riassunto.** Negli ultimi anni molti studi hanno ricercato una diretta correlazione tra allergia ai metalli e rigetto di un impianto dentale metallico. Riportiamo il caso di una donna di 53 anni, con una precedente diagnosi di allergia da contatto a nichel e cobalto, che ha manifestato bolle e vescicole a livello gengivale dopo l'installazione di due impianti dentali. La paziente è risultata positiva anche a titanio biossido, principale componente dell'impianto stesso. Questo caso sottolinea l'importanza di sottoporre a patch test il paziente che debba ricevere un dispositivo dentale, soprattutto se già allergico ai metalli.

**Parole chiave:** impianti dentali, stomatiti da contatto, nichel, titanio, patch test.

**Summary.** *Allergic contact gingivitis due to dental implants: a case report.* Recently, studies have tried to collocate the direct correlation between allergy to metals and failure of dental metal implants. We report the case of a 53 years old woman, with a previous diagnosis of contact allergy to nickel and cobalt, which showed blisters and vesicles at the gum after the installation of two dental implants. The patient was positive also to titanium bioxide, the main component of the implant itself. This report emphasizes the importance of patch testing every patient who is undergoing a dental implant, especially if allergic to metals before the dental procedure.

**Key words:** dental implants, contact stomatitis, nickel, titanium, patch test.

### Introduzione

Negli ultimi anni molti studi hanno ricercato una diretta correlazione tra allergia ai metalli e rigetto di un impianto dentale metallico: è stato osservato infatti che reazioni d'ipersensibilità, causate dal contatto diretto e prolungato di questi metalli con la saliva e la mucosa orale<sup>1</sup>, possono compromettere la corretta integrazione tra impianto e osso.

Riportiamo il caso di una dermatite allergica da contatto a metalli che verosimilmente è stata causa di rigetto dell'impianto dentale in una nostra paziente.

### Caso clinico

Una donna di 53 anni si è presentata alla

nostra osservazione con una storia di allergia a nichel e cobalto. La paziente aveva lavorato per 6 anni come metalmeccanico; per questo motivo l'allergia ai metalli era stata attribuita alla presenza di questi allergeni nei materiali e negli strumenti con cui la paziente veniva a contatto durante le mansioni lavorative. Pochi mesi prima della visita, la paziente era stata sottoposta all'inserzione di due impianti dentali, a livello dell'arcata mascellare superiore, presto rimossi dopo la comparsa di un'eruzione localizzata con vescicole, bolle e alcune abrasioni, site nella gengiva marginale e interdentale. All'esame clinico, tuttavia, non erano presenti infiammazioni o lesioni della mucosa orale, perché, come confermato dalla paziente, dopo la rimozione dell'impianto metallico, aveva avuto completo e rapido benessere.

Divisione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina interna, dell'Invecchiamento e Scienze nefrologiche, Università di Bologna, Bologna. Dr.ssa Colombina Vincenzi, Divisione di Dermatologia, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Via Massarenti 1, 40138 Bologna (e-mail: vincenzi@med.unibo.it).

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

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 7 agosto 2012.

Sospettando un'allergia da contatto ai materiali ortodontici, abbiamo effettuato patch test con la serie standard SIDAPA integrata, una serie metalli ed una serie odontotecnici (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Svezia; Almirall Hermall, Reinbek, Germania). Concentrazioni e veicoli dei componenti delle serie integrative sono mostrati nelle tabelle I e II. Le letture dei test epicutanei sono state effettuate in accordo alle linee guida SIDAPA<sup>2</sup>: abbiamo rilevato positività a nichel solfato, cobalto cloruro e anche a titanio biossido, componente dell'impianto dentale rimosso. Abbiamo quindi suggerito alla paziente di evitare qualsiasi contatto con metalli e di applicare, in accordo con il proprio dentista, un dispositivo ortodontico che non contenesse nichel, cobalto e titanio, in favore di un impianto composto da zirconio e porcellana. Gli impianti dentali in zirconio, inseriti successivamente, non hanno causato reazioni allergiche alla paziente.

## Discussione e conclusioni

La dermatite allergica da contatto (DAC) da metalli è molto frequente nella popolazione generale; in particolare la maggiore percentuale

Tabella I - *Serie metalli.*

---

Rame solfato 2%
Potassio dicianoaurato 0,002%
Sodio tiosolfato aurato 0,5%
Zinco 2,5%
Mercurio amide cloruro 1%
Stagno 2,5%
Ammonio tetracloroplatinato 0,25%
Palladio cloruro 1%
Titanio biossido 0,1%
Argento colloidale 0,1%

---

Tutti in vasellina, salvo potassio dicianoaurato in acqua

Tabella II - *Serie odontotecnici.*

---

Benzoile perossido 1%	1,4-Butandioldiacrilato 0,1%
Tetracaina cloridrato 1%	2,2'-Bis(4-(2-(metacrilossi)etossi)fenil)propano 2%
Metile metacrilato 2%	N-Etil-4-toluene-sulfonamide 0,1%
Idrochinone 1%	4-Tolildietanolamina 2%
Bisfenolo A 1%	Camforochinone 1%
N,N-Dimetil toluidina 2%	N,N-Dimetilaminoetil-metacrilato 0,2%
Eugenolo 1%	Tetraidrofurfuril metacrilato 2%
Etilenglicole dimetacrilato 2%	Stagno 2,5%
Trietilenglicole dimetacrilato 2%	Amalgama con mercurio 5%
Bisfenolo A dimetacrilato 2%	Amalgama senza mercurio (metalli 20%)
Uretano dimetacrilato 2%	Mentolo 1%
Mercurio 0,5%	Olio di menta piperita 2%
2-Idrossietil metacrilato 2%	

---

Tutti in vasellina

di questi casi è dovuta a sensibilizzazione a nichel solfato<sup>3</sup>, soprattutto nel sesso femminile. I metalli che compongono gli impianti dentali includono nichel, mercurio, oro, palladio, acciaio inossidabile, titanio, amalgama al mercurio e leghe metalliche variamente composte.

Casi di DAC in pazienti con impianti dentali sono descritti da molti anni (dal 1966<sup>4</sup> sino ad oggi<sup>5</sup>) e la percentuale di sensibilizzazione ai metalli in tali soggetti è attualmente in rialzo del 25%<sup>6</sup>. Nonostante l'estrinsecazione della sensibilizzazione a nichel sia più frequente a livello della cute che delle mucose, la flogosi cellulosa mediata adiacente all'impianto dentale è un problema che ha un'incidenza in crescendo, specie nelle donne. Questo rischio è più basso nei pazienti che non sono allergici a nichel prima dell'inizio della procedura dentale<sup>1</sup> rispetto ai pazienti già allergici ai metalli<sup>3</sup>. Fattori come il pH salivare, le condizioni igieniche e un'elevata concentrazione di metallo nella bocca, liberata dalla corrosione dell'impianto, possono influenzare le reazioni allergiche.

Le manifestazioni cliniche di un'allergia orale includono eritema e vescicole/bolle di gengive e della bocca, edema delle labbra e molti sintomi tra cui dolore, sensazione di bruciore (sindrome della bocca urente), secchezza, dispepsia, astenia<sup>7</sup>. Tuttavia, la diagnosi di allergia all'impianto dentale resta difficile, perché i segni e i sintomi presenti sono aspecifici e deve essere posta diagnosi differenziale con infezioni, stomatiti, ulcere e reazioni lichenoidi.

La nostra paziente aveva sviluppato una gengivite da contatto a metalli, tra cui titanio biossido. La prevalenza dell'allergia a titanio nei pazienti con impianti dentali è bassa (0,6%)<sup>8</sup>; esso infatti è biocompatibile, con alta

resistenza alla corrosione. Tra i problemi legati a questo metallo possono essere ricordati la difficoltà di lucidatura, lo scolorimento della superficie, la tendenza all'usura dei denti, la comparsa di sapore metallico e gli alti costi<sup>9</sup>. Alcuni Autori<sup>4,6</sup> hanno richiamato l'attenzione sul ruolo dell'ipersensibilità a titanio nel rigetto di impianti dentali, ma i dati sono ancora scarsi. E' necessario quindi effettuare studi a lungo termine per non sottostimare il ruolo di titanio, che per ora non può essere escluso. Vogliamo menzionare zirconio come opzione alternativa, per le sue proprietà di biocompatibilità e gli ottimi risultati estetici. Inoltre, l'adesione batterica su un impianto a base di zirconio sembra essere molto bassa<sup>10</sup>.

Questo caso clinico sottolinea l'importanza di effettuare test epicutanei nei pazienti che debbano essere sottoposti a un impianto dentale, soprattutto se già allergici ai metalli. Noi inoltre raccomandiamo di eseguire patch test con serie appropriate in tutti i pazienti con rigetto dell'impianto, tenendo presente che i segni clinici di un'ipersensibilità possono essere anche assenti. In accordo con Schallack *et al*<sup>5</sup>, riteniamo che ogni paziente debba essere considerato un caso a se stante, personalizzando gli allergeni da testare, sulla base del tipo d'impianto e della presenza di storia positiva per allergia. E' importante ricercare una possibile allergia a titanio, che è spesso

il materiale odontotecnico di seconda scelta, anche se al momento non possiamo affermare che il rischio di rigetto di un impianto dentale sia aumentato nei soggetti allergici ai metalli.

## Bibliografia

1. Kolokitha OE, Chatzistavrou E. A severe reaction to Ni-containing orthodontic appliances. *Angle Orthod* 2009; 79: 186.
2. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 45.
3. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 428.
4. Foussereau J, Langier P. Allergic eczemas from metallic foreign bodies. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1966; 52: 220.
5. Schallack PC, Menné T, Johansen JD, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants: diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 4.
6. Siddiqi A, Payne AG, De Silva RK, et al. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin Oral Impl Res* 2011; 22: 673.
7. Evrard L, Waroquier D, Parent D. Allergies to dental metals: titanium: a new allergen. *Rev Med Brux* 2010; 31: 44.
8. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Impl Res* 2008;19: 823.
9. Ohkubo C, Hanatani S, Hosoi T. Present status of titanium removable denture: a review of the literature. *J Oral Rehabil* 2008; 35: 706.
10. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, et al. Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol* 2003; 29: 8.

## “Il mistero del IV chakra”: uno strano caso di dermatite irritante

Monica Corazza<sup>1</sup>, Stefania Zauli<sup>1</sup>, Antonella Pagnoni<sup>2</sup>, Alessandro Borghi<sup>1</sup>,  
Lucia Mantovani<sup>1</sup> e Annarosa Virgili<sup>1</sup>

**Riassunto.** Si presenta il caso di una dermatite eritemato-edematosa coinvolgente i quadranti interni di entrambe le mammelle e la regione pre-sternale insorta in seguito a contatti prolungati e ripetuti con una pietra ametista. La paziente, naturopata, aveva applicato l'ametista in tale sede, corrispondente all'area del IV chakra, a scopo purificatorio. Sono state effettuate indagini allergodiagnostiche e analisi chimiche (spettroscopia ad assorbimento atomico e analisi del pH di una soluzione simile al sudore contenente polvere di ametista) allo scopo di chiarire l'eziologia della dermatite. Dal momento che tutte le indagini effettuate sono risultate negative, è stata posta diagnosi di dermatite da contatto irritante.

**Parole chiave:** dermatite da contatto irritante, ametista, chakra.

**Summary.** *Irritant contact dermatitis due to amethyst.* The authors report the case of an erythematous-oedematous dermatitis involving the inner side of both breasts and the pre-sternal region. The dermatitis appeared after prolonged and repeated contacts (several hours a day) with a voluminous amethyst. The patient, a naturopath, applied the amethyst in these sites, which correspond to the area of IV chakra, to purify. Allergodiagnostic investigations and chemical analysis (atomic absorption spectroscopy and pH analysis of a solution similar to sweat, containing amethyst dust) were performed in order to clarify the etiology of the dermatitis. As all these investigations resulted negative, a diagnosis of irritant contact dermatitis was done.

**Key words:** irritant contact dermatitis, amethyst, chakra.

### Introduzione

Il termine “chakra” proviene dal sanscrito e significa “ruota” o “plesso”; secondo alcune filosofie questi sono punti di forza tra i quali si muoverebbe un'energia. Ogni punto sovraincidente a determinati organi e ha particolari funzioni a livello emotivo, psichico e spirituale. Ad ogni chakra si associano un plesso (o zona anatomica), una ghiandola, un colore (in base alla vibrazione del chakra stesso) e una pietra. Esistono diverse tecniche che i seguaci di questa filosofia utilizzano per “aprire” i chakra (a scopo purificatorio e riequilibrante), una delle quali consiste nell'applicare nella zona anatomica corrispondente la pietra specifica associata<sup>1</sup>.

Viene descritto un insolito caso di dermatite da contatto irritante (DCI) insorta dopo

l'utilizzo di una voluminosa pietra di ametista posizionata tra le mammelle in corrispondenza del IV chakra.

### Caso clinico

Una donna di 43 anni, naturopata, presentava una dermatite eritemato-edematosa, pruriginosa e persistente, coinvolgente i quadranti interni di entrambe le mammelle e la regione pre-sternale (figura 1). La paziente riferiva un'anamnesi patologica remota e recente negativa per patologie internistiche e cutanee, e in particolare per diatesi atopica.

I patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale) rilevavano una lieve positività ad alcoli della lanolina e

<sup>1</sup> Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Clinica e Medicina sperimentale, Università di Ferrara; <sup>2</sup> Laboratorio di Spettroscopia atomica, Dipartimento di Chimica, Università di Ferrara.

Dr.ssa Monica Corazza, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara, Via Savonarola 9, 44123 Ferrara (e-mail: czm@unife.it). Il lavoro è stato presentato e premiato come poster al 12° Congresso nazionale SIDAPA (Stresa, 28-30 giugno 2012).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 16 ottobre 2012.



Figura 1 - Dermatite eritemato-edematosa coinvolgente i quadranti interni di entrambe le mammelle e la regione pre-sternale, dovuta all'applicazione di una voluminosa pietra di ametista tra le mammelle.

a potassio bicromato (+--, a 48 e 72 h), mentre una reazione più intensa era osservata in corrispondenza di nichel solfato e colofonia (+++, a 48 e 72 h).

Dopo un'attenta anamnesi, volta ad individuare un eventuale pregresso contatto con la cute interessata, la paziente riferiva di aver posizionato nei giorni antecedenti la comparsa delle manifestazioni cutanee una voluminosa pietra di ametista tra le mammelle, in corrispondenza della sede del "IV chakra", a scopo "purificatorio". La paziente riferiva nel corso delle ultime applicazioni un contatto più prolungato e una sudorazione più profusa. Il quadro cutaneo si è risolto spontaneamente nell'arco di 10 giorni sospendendo il contatto con la pietra e si è ripresentato dopo nuovo contatto con la stessa.

Per la definizione eziopatogenetica della dermatite sono state effettuate ulteriori indagini. Macinando i frammenti di roccia in mulino con sfere in agata presso il Dipartimento di Chimica e' stata ottenuta la polvere di ametista. La polvere dell'ametista è stata sottoposta a spettroscopia ad assorbimento atomico in fornello di grafite per rilevare un'eventuale presenza di metalli; con tale metodica le quantità di nichel e cromo sono risultate inferiori al limite di rilevabilità della metodica. Successivamente, per valutare se la polvere di ametista potesse indurre significative modificazioni dell'acidità cutanea, tale

polvere è stata posta in contatto per 5 minuti, in agitazione, con una soluzione artificiale simile al sudore (urea 0,1% + sodio cloruro 0,5% + acido lattico 0,1%) a pH 6,3. Il pH della soluzione risultava invariato dimostrando che l'ametista è inerte, sia nella parte interna (cristallo-viola) che nella porzione esterna.

I patch test con polvere di ametista, veicolati in acqua e in vaselina, effettuati sia nella paziente che in 5 controlli sani, non hanno causato reazioni positive.

E' stato pertanto posta diagnosi di DCI causata dalla frizione meccanica esercitata dalla superficie scabrosa dell'ametista sulla cute, o indotta da cere o resine utilizzate per trattare la pietra prima della commercializzazione.

## Discussione

L'ametista è una varietà violacea di quarzo (silice cristallina,  $\text{SiO}_2$ ) che si rinviene all'interno di geodi sviluppatasi nelle rocce basaltiche, principalmente in America meridionale, India, Russia e Madagascar.

Nella cristalloterapia, l'ametista è una "pietra purificatrice" che toglie energie negative riequilibrando corpo e mente. Essendo di colore viola, è stata identificata come la pietra che serve ad aprire il VII chakra o plesso coronale, corrispondente alla zona del capo. La paziente, naturopata, aveva invece applicato in

maniera prolungata e ripetuta l'ametista tra le mammelle, zona corrispondente al IV chakra o plesso cardiaco, sviluppando una dermatite nella zona di contatto con la pietra.

Diverse ipotesi sono state prese in considerazione per chiarire l'eziologia della dermatite.

Essendo la paziente risultata allergica a nichel e potassio bicromato, è stata ipotizzata una dermatite allergica da contatto (DAC) da metalli eventualmente contenuti nella pietra. La polvere di ametista è stata sottoposta a spettroscopia ad assorbimento atomico<sup>2</sup> per valutare la presenza dei due metalli in quantità superiori a quelle necessarie per elicitare una DAC (pari a 5-10 ppm su cute sana e 0,5 ppm su cute irritata per nichel e 1 ppm per cromo)<sup>3</sup>. La quantità di metalli tuttavia è risultata inferiore al limite di rilevabilità della metodica, permettendoci di escludere l'ipotesi di una DAC da metalli.

Poiché la paziente riferiva una sudorazione più profusa durante le ultime applicazioni, è stata ipotizzata una DCI da sali eventualmente rilasciati dalla pietra al contatto col sudore. Facendo reagire la polvere di ametista con una soluzione simile al sudore<sup>4</sup>, non sono state evidenziate modificazioni del pH, dimostrando che l'ametista è inerte sia nella parte viola che nel guscio esterno e quindi non può rilasciare sali. Questo dato è stato confermato da due differenti consulenti geologi interpellati successivamente.

Per escludere una DAC nei confronti di qualche altro componente della pietra di ametista o una DCI da silice cristallina, la paziente e 5 controlli sani sono stati sottoposti a patch test con polvere di ametista disciolta sia in vaselina che in acqua. Nessuna reazione è stata evidenziata, escludendo anche questa ultima ipotesi.

In conclusione è stato supposto che la dermatite possa essere stata indotta dalla frizione meccanica esercitata dalla superficie scabrosa dell'ametista sulla cute, o indotta da cere o resine utilizzate per trattare la pietra prima della commercializzazione. A fronte delle nostre speculazioni scientifiche, la paziente è tuttora fortemente convinta che l'eczema sia stato causato dallo scambio di chakra: ahimè l'ametista, pietra che serve per aprire il VII chakra, era stata posta sul IV chakra!!!

## Bibliografia

1. Krishnakumar PR. The sri chakra as a symbol of the human body. *Anc Sci Life* 1993; 12: 316.
2. Corazza M, Baldo F, Pagnoni A, et al. Measurement of nickel, cobalt and chromium in toy make-up by atomic absorption spectroscopy. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 130.
3. Basketter DA, Briatico-Vangosa G, Kaestner W, et al. Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis* 1993; 28: 15.
4. Bocca B, Forte G, Senofonte O, et al. A pilot study on the content and the release of Ni and other allergenic metals from cheap earrings available on the Italian market. *Sci Total Environ* 2007; 388: 24.

## Un caso di sospetta dermatite da *Paederus*

Lucia Mantovani, Stefania Zauli, Alessandro Borghi, Sara Minghetti, Monica Corazza e Annarosa Virgili

**Riassunto.** *Paederus* è un insetto che produce un liquido vescicante, la pederina, in grado di causare lesioni vescico-bollose sulla superficie cutanea 24 ore dopo il contatto. La dermatite da *Paederus* è caratterizzata da un'evoluzione attraverso fasi successive, un'obiettività clinica sproporzionata rispetto alla sintomatologia, dalla presenza di lesioni "a bacio" e dal decorso autorisolutivo. Alcuni elementi, come la distribuzione lineare delle lesioni, il coinvolgimento di altri membri della famiglia, l'insorgenza durante la notte e la stagionalità possono essere di aiuto nella diagnosi. Viene descritto uno caso di dermatite che per il suo aspetto clinico ed il decorso autorisolutivo ci ha fatto sospettare una dermatite da *Paederus*.

**Parole chiave:** *Paederus*, insetti, dermatite, pederina.

**Summary.** A case of suspected *Paederus* dermatitis. *Paederus* is an insect which produces a vesicant liquid, the pederin, inducing vesico-bullous lesions on the skin, 24 hours after contact. *Paederus* dermatitis is characterized by an evolution through different stages, the presence of "kissing lesions", and a spontaneous resolution. Some features, such as the linear distribution of the lesions, involvement of other family members, onset during the night, and the season can be helpful in diagnosis, which is generally based on clinical criteria. The authors describe a case of dermatitis which for its clinical appearance and spontaneous resolution, suggested a diagnosis of *Paederus* dermatitis.

**Key words:** *Paederus*, insects, dermatitis, pederin, insect bite.

### Introduzione

*Paederus* è un insetto responsabile di dermatiti noto dal 1912, quando Da Silva<sup>1</sup> ne descrisse il primo caso in Brasile. La femmina del *Paederus* produce un liquido irritante in grado di causare lesioni vescico-bollose a distanza di 24 ore dal contatto con la superficie cutanea. Viene descritto uno caso di dermatite che per il suo aspetto clinico caratteristico ci ha fatto sospettare una dermatite da *Paederus*.

### Caso clinico

Una donna di 76 anni, casalinga, non atopica, è stata indirizzata alla nostra attenzione per herpes zoster della superficie volare dell'avambraccio sinistro, non responsivo a

terapia antivirale specifica. La lesione veniva riferita in atto da 5 giorni ed era associata a prurito e bruciore.

La paziente negava una precedente esposizione a sostanze irritanti o contatto con piante, e non ricordava recenti punture d'insetto. Non risultavano coinvolti altri membri dello stesso nucleo familiare.

L'esame obiettivo dermatologico evidenziava, a livello della superficie volare dell'avambraccio sinistro, una chiazza eritemato-edematosa, ovalare, di 5x3 cm di diametro, con bolla erosa centrale (figura 1a). A livello della superficie mediale dell'avambraccio controlaterale era inoltre presente una chiazza eritematosa di circa 1x1 cm di diametro, centrata da vescico-pustola (figura 1b).

In relazione all'obiettività delle manifesta-

Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Clinica e medicina sperimentale, Università di Ferrara.  
Dr.ssa Stefania Zauli, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Ferrara, Via Savonarola 9, 44123 Ferrara (e-mail: stefania.zauli@libero.it).  
Il lavoro è stato presentato come poster al XIII Congresso nazionale SIDAPA (Stresa, 28-30 giugno 2012).  
Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.  
Accettato per la pubblicazione il 15 novembre 2012.

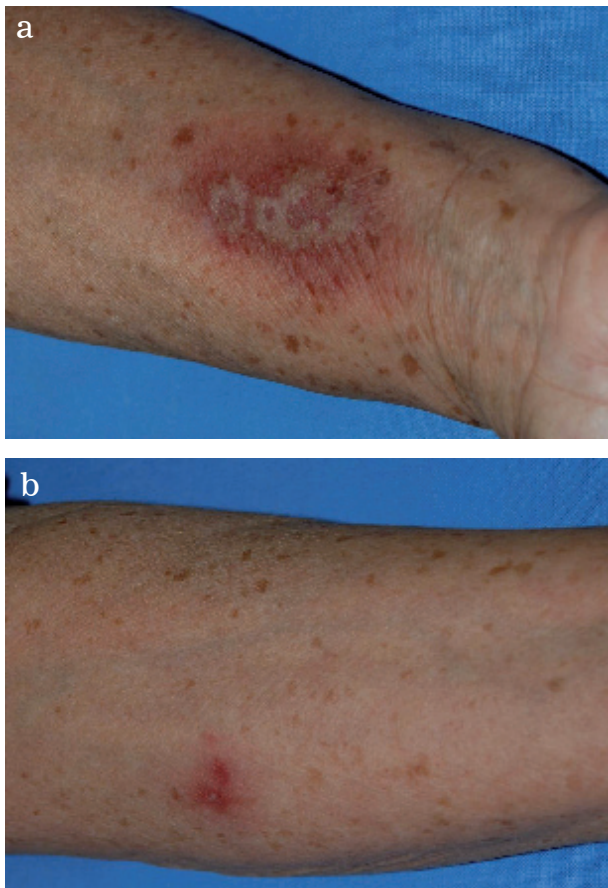


Figura 1 - a) Chiazza eritemato-edematosa con bolla erosa centrale alla superficie volare dell'avambraccio sinistro; b) chiazza eritematosa, centrata da vescico-pustola, all'avambraccio controlaterale.

zioni cutanee e all'assenza di sintomatologia dolorosa di tipo nevralgico è stata posta diagnosi di reazione a puntura d'insetto ed in particolare di dermatite da *Paederus*.

L'instaurazione di una terapia antibiotica topica (acido fusidico in crema), associata ad antistamici sistemici, ha favorito la risoluzione del quadro cutaneo nell'arco di 10 giorni con esiti discromici.

## Discussione

Il genere *Paederus*, appartenente alla famiglia *Staphylinidae* e all'ordine *Coleoptera*, comprende circa 622 specie distribuite in tutto il mondo<sup>1</sup>.

*Paederus* è un insetto lungo 10-15 mm e largo 0,5-1 mm, con lunghe ali, spesso colorate. La testa e la parte posteriore dell'addome sono nere, mentre il torace e la porzione anteriore dell'addome presentano un colore rosso-aran-

cio<sup>2</sup> (figura 2). L'adulto emerge dopo un ciclo vitale di 7 stadi che dura da maggio ad ottobre; viene quindi prodotta una sola generazione in un anno<sup>3</sup>.

*Paederus* vive nelle vicinanze di fiumi e paludi; nonostante possa volare, preferisce correre<sup>5</sup>. Durante la notte può entrare nelle abitazioni attratto dalla luce; non morde, non punge, ma se schiacciato sulla cute rilascia la pederina, un liquido irritante in grado di causare lesioni vescico-bollose sulla superficie cutanea 24 ore dopo il contatto. Tale sostanza viene prodotta esclusivamente dalla femmina ed è pari a circa lo 0,025% del peso dell'insetto<sup>1</sup>.

Il potere vescicante della pederina è stato dimostrato nel 1915 da Rodhain. Oggi sappiamo che la pederina (C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>O<sub>9</sub>N) è una amide formata dall'unione di un derivato dell'acido pederinico con tetraidropirani nitrile e metanolo<sup>5</sup>.

Il contatto della pederina con la cute provoca una dermatite irritativa caratterizzata da diverse fasi evolutive. Immediatamente dopo il contatto si ha la fase eritemato-edematosa; a distanza di 24 h subentra quella vescico-bollosa con comparsa di vescicole e bolle che tendono ad aumentare di numero e dimensione, fino a confluire. In questo stadio possono comparire pustole e si può associare prurito e bruciore. Nell'arco di 5-7 giorni la bolla evolve in squamo-crosta (fase squamosa) che mediamente si distacca 10 giorni dopo il contatto<sup>3</sup>. La dermatite risolve in genere senza lasciare esiti cicatriziali, ma sono possibili esiti discromici e sovrainfezioni.

Le sedi più frequentemente coinvolte sono il naso, volto e collo; più raramente possono



Figura 2 - Insetto *Paederus*.

essere interessati anche arti, tronco, scroto, palmi e piante. Tipica è la presenza di lesioni “a bacio”, cioè di manifestazioni analoghe in aree secondariamente contaminate per contatto con il focolaio primitivo<sup>3</sup>.

La diagnosi di dermatite da *Paederus* è fondamentalmente clinica. Alcuni elementi come la distribuzione lineare delle lesioni, il coinvolgimento di altri membri della famiglia, l'insorgenza durante la notte e la stagionalità possono, a volte, essere di aiuto. Tra le principali diagnosi differenziale devono essere escluse le dermatiti da contatto allergiche o irritanti, le fitofotodermatiti, le lesioni erpetiche (sia herpes simplex che zoster), l'impetigine bollosa e la dermatite erpetiforme<sup>2</sup>.

Nel nostro caso l'aspetto clinico, la sintomatologia pruriginosa e urente anziché il dolore nevralgico, nonché la mancata risposta al trattamento antivirale ci hanno portato ad escludere la diagnosi di herpes zoster. Il decorso clinico, la presenza di lesioni “a bacio” e l'anamnesi negativa per esposizione ad altre sostanze irritanti o piante ci hanno indirizzato

verso la diagnosi di dermatite da *Paederus*.

In conclusione, è utile avere conoscenza di questa dermatite, piuttosto rara nelle nostre zone, caratterizzata da un'obiettività relativamente sproporzionata rispetto alla sintomatologia e dal decorso sostanzialmente benigno ed auto-risolutivo.

## Bibliografia

1. Da Silva MP. La *Paederus columbinus* est vesicant. Arch Parasitol 1912; 15: 431.
2. Singh G, Yousuf Ali S. *Paederus* dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 73: 13-5.
3. Gnanaraj P, Venugopal V, Mozhi MK, et al. An outbreak of *Paederus* dermatitis in a suburban hospital in South India: a report of 123 cases and review of literature. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 297.
4. Mammino JJ. *Paederus* dermatitis: an outbreak on a medical mission boat in the Amazon. J Clin Aesthet Dermatol 2011; 4: 44.
5. Alexdander JO. Arthropods and human skin. Springer-Verlag, Berlin 1984.
6. Rodhain J, Houssiau J. Dermatitis vésiculeuse saison-nière produite par un coléoptère. Bull Soc Pathol Exot 1915; 8: 587-91.
7. Wu F, Green ME, Floreancig PE. Total synthesis of pederin and analogues. Angew Chem Int Ed Engl 2011;50:1131.

## Dermatite atopica: progetto di intervento educativo sanitario

Patrizia Ghidini, Giorgio Pasolini, Annalisa Vascellaro, Selene Marini,  
Francesca Cardaci e PierGiacomo Calzavara-Pinton

Cari Direttori,

ci siamo posti l'obiettivo, attraverso l'educazione sanitaria del paziente e dei famigliari e la formazione degli operatori sanitari, di mettere al centro del processo assistenziale il paziente affetto da dermatite atopica (DA) per migliorare: a) la qualità di vita, insegnando come controllare l'evoluzione della dermatite; b) l'efficacia clinica delle terapie, al fine di ridurre gli episodi acuti e le ospedalizzazioni; c) l'integrazione tra ospedale e territorio<sup>1</sup>.

Nel nostro ambulatorio di Dermatologia allergologica vengono seguiti oltre 100 pazienti affetti da DA. L'attività è gestita da un medico strutturato coadiuvato da un medico specializzando e da un infermiere.

I pazienti affetti da DA necessitano di periodiche valutazioni, talora con carattere d'urgenza. Sono stati pertanto ricercati tutti i "bisogni" dei pazienti, suddividendoli poi in "bisogni di conoscenza" e "di abilità" (mettendo a disposizione materiale didattico, quali stampati e disegni), così come è stato individuato uno spazio per l'educazione svolta nel rispetto delle competenze sia dal medico sia dal personale sanitario<sup>2</sup>. Il progetto educativo può essere svolto al momento dell'epicrisi, durante l'esecuzione dei test allergodiagnostici e durante le visite di controllo.

Lo scopo dell'intervento educativo si prefigge la spiegazione: a) della patologia e dei fattori ambientali ed alimentari aggravanti, con i conseguenti suggerimenti sull'applicazione delle misure preventive; b) dell'esito degli accertamenti allergodiagnostici in vivo

ed in vitro; c) dell'utilizzo delle terapie topiche necessarie ad evitare riacutizzazioni e delle terapie sistemiche (razionale, posologia). Si dovrà dare pure rilievo alle indicazioni per richiedere una rivalutazione specialistica anticipata, all'utilizzo di provvedimenti da attuare in urgenza ed alle situazioni cliniche ed ambientali che possono influenzare eventuali scelte lavorative.

Gli interventi educativi sono stati suddivisi in funzione delle competenze: a) al personale infermieristico spetterà la spiegazione di come le medicazioni devono essere effettuate, dell'utilizzo di topici cosmetologici, del comportamento da tenere durante l'esecuzione di test allergodiagnostici e delle misure preventive domiciliari; b) al medico spetteranno la prescrizione e la spiegazione delle terapie, l'esecuzione dei test allergodiagnostici, le informazioni su sensibilizzazioni specifiche e misure preventive domiciliari, la definizione temporale dei controlli periodici<sup>3</sup>. Inoltre, si occuperà dell'evoluzione della patologia in rapporto all'ambiente di lavoro e l'eventuale comunicazione al medico competente dell'azienda di lavoro del paziente per le opportune valutazioni in merito all'idoneità occupazionale in rapporto alla mansione specifica ed alla patologia in atto, con i conseguenti provvedimenti che la legislazione prevede (D.Lgs. 81/08).

I soggetti atopici sono da considerare a rischio nei confronti di sostanze irritanti o sensibilizzanti presenti in alcune attività e pertanto dovrebbero essere assegnati a compiti senza

U.O. di Dermatologia e Venereologia, Spedali civili di Brescia.

Dr. Giorgio Pasolini, Reparto di Dermatologia e venereologia, Piazzale Spedali civili 1, 25123 Brescia (e-mail: giorgio.pasolini@spedalicivili.brescia.it).

Lavoro presentato come poster al 12° Congresso nazionale SIDAPA (Stresa, 28-30 giugno 2012).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 3 settembre 2012.

esposizione a tali sostanze e dovrebbero adottare precauzioni e mezzi di protezione individuali. Sono da considerare a rischio: elevato, i pazienti affetti da DA con lesioni localizzate alle mani, croniche e/o ricorrenti, controindicando attività lavorative quali lavori umidi<sup>4</sup>; medio-elevato, i soggetti con DA pregressa o attiva, adottando per loro provvedimenti preventivi ambientali ed individuali; moderato, i soggetti con xerosi cutanea, prurito ed altri sintomi minori. La DA in fase acuta, inoltre può essere complicata da impetiginizzazione. Questa possibilità dovrà essere adeguatamente presa in considerazione.

L'efficacia dell'intervento educativo dovrà poi essere periodicamente valutata attraverso indicatori appropriati. Tra questi sono stati individuati: a) indicatori organizzativi, che hanno tenuto in considerazione il numero di educazioni prescritte e realizzate; b) indicatori clinici, che hanno considerato la riduzione di ricoveri, visite e prescrizione di farmaci sistemici; c) indicatori educativi, che hanno

valutato la capacità di eseguire correttamente le misure preventive ambientali suggerite; d) l'eventuale miglioramento della qualità di vita sociale e relazionale del paziente. L'esigenza dei pazienti di ottenere diagnosi e trattamenti specifici in breve tempo, infine, presuppongono un miglioramento delle potenzialità operative, condizione che permetterebbe un più facile accesso alla struttura e la possibilità di relazionarsi con un unico centro di riferimento specializzato.

### Bibliografia

1. D'Ivernois JF, Gagnayre R. Educare il paziente, un approccio pedagogico. Milano: McGraw-Hill, 2006.
2. Guilbert J. Guida pedagogica per il personale sanitario. OMS pubblicazione offset n° 35. Bari: Edizioni Dal Sud, 2002.
3. Gelmetti C. La scuola dell'atopia. Milano: Springer Verlag, 2007.
4. Lisi P. La gestione dei pazienti con dermatite atopica nel mondo del lavoro. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2008; 62: 84.

**Indice degli Autori  
del volume 66 (2012)**

Alessandrini AM .....154  
Aloia AM .....73, 83  
Antelmi A .....32  
Ayala F. ....76, 144  
Balato A. ....9, 76  
Balato N. ....9, 76, 144, 151  
Bellini V .....140, 148  
Bianca D .....151  
Bianchi L. ....140  
Bonamonte D .....32, 120  
Borghi A. ....116, 157, 160  
Bruni F .....154  
Burastero S. ....89  
Calogiuri G .....32  
Calzavara-Pinton PG .....163  
Cannavò SP. ....130  
Cantelli M .....9  
Caraffini S. ....148  
Cardaci F. ....163  
Castagnetti S. ....1  
Cinotti E .....23  
Cirillo T .....9  
Corazza M .....116, 157, 160  
Cristaudo A. ....61  
Damiani E .....83  
De Panfilis G .....1  
Di Costanzo L. ....44  
Di Leo E. ....73  
Fabrizi G .....1  
Ferrannini A. ....73, 83  
Fiorucci S. ....140  
Foti C .....32  
Frasca M .....61  
Gallo R .....23  
Ghidini P. ....163  
Giani G. ....86  
Girolomoni G .....56  
Giusti F .....97, 126  
Guarneri F. ....101, 130  
Guzzi G. ....42  
Hansel K .....123  
Iorio A .....61  
Javicoli S. ....61  
La Bella S .....144  
Lionetti N .....36  
Lippolis C .....83  
Lisi P .....51, 140, 148  
Lopez T .....151  
Lovecchio A .....83  
Macchia L .....83  
Maietta G .....93  
Mantovani L .....157, 160  
Marini S .....163  
Megna M .....9, 76  
Minghetti S .....160  
Nettis E .....73  
Neve D .....148  
Pagnoni A .....157  
Papagrigroraki A .....56  
Parodi A .....23  
Pasolini G .....163  
Pastore A .....83

Patri A .....76  
Patruno C .....9, 144, 151  
Pelliccia S .....140  
Pieraccini BM. ....154  
Pigatto PD .....42, 89  
Priore MG .....83  
Raimondo A .....9, 76  
Renga B. ....140  
Rigano L .....36  
Romita P .....32  
Sabbadini C. ....56  
Scheda D. ....56  
Sperduti I .....61  
Starace M .....154  
Stingeni L .....110, 148  
Tartaglia C. ....61  
Tomasso A. ....56  
Trifirò C. ....130  
Vascellaro A .....163  
Vincenzi C. ....154  
Virgili A. ....157, 160  
Zambito-Spadaro F .....1  
Zauli S .....157, 160

**Indice analitico  
del volume 66 (2012)**

Allergeni ricombinanti ...89, 101  
Allergia ai metalli .....42  
Allergia alimentare. ....97, 126  
Ametista. ....157  
Anafilassi .....148  
Angioedema .....151  
Antibatterici .....36  
Antistaminici .....51  
Apoptosi .....1  
Atopy patch test. ....126  
Bambini. ....56  
Cerotti transdermici ....32  
Chakra .....157  
Cheratinociti .....1  
Citolisi .....1  
Colliri .....116  
Conservanti .....36  
Corticosteroidi .....110, 151  
Cosmetici .....9, 36  
Deflazacort .....151  
Dermatite allergica da  
contatto. ....1, 9, 23, 32, 110,  
116, 120, 123,  
130  
Dermatite atopica .....56, 76, 126, 163  
Dermatite da contatto  
irritante .....9, 120, 130, 157  
Dermatite da contatto  
occupazionale .....61  
Diagnostica  
allergologica .....73, 86, 89, 93,  
101, 116  
Eccipienti .....148

Educazione sanitaria ...163  
Eritema *ab igne* .....130  
Eruzioni eritemato  
papulo-pustolose .....140  
Farmaci inibitori  
di TNF $\alpha$  .....144  
Fitodermatite da contatto. 120  
IgE specifiche .....83, 89  
Imenotteri .....101  
Immunoblotting .....83  
Impianti dentali. ....154  
Inibitori del recettore  
del fattore di crescita  
epidermico. ....140  
Insetti. ....160  
Linfociti T .....1  
Magnesio stearato .....148  
Materiali forniti dal  
paziente .....123  
Microarray .....86, 89  
Nichel .....154  
Odontotecnici .....61  
Orticaria .....51, 76  
Paederus .....160  
Parabeni .....36  
Patch test. ....42, 61, 110, 116,  
123, 144, 154  
Pederina .....160  
Piante. ....120  
Polimorfismo C-1237T. ....140  
Prevenzione .....42  
Prick test. ....73, 110  
RAST .....76  
Reattività crociata. ....101  
Reazioni avverse  
a farmaci .....76, 93, 96,  
140, 148, 151  
Reazioni IgE-mediate ...73  
Resine metacriliche ....61  
Rivastigmina. ....32  
ROAT .....110  
Scratch-patch test .....144  
Sport. ....56  
Stomatiti da contatto. ....154  
Tatuaggio. ....23  
Tecnologie informatiche 130  
Test di attivazione  
dei basofili .....93  
Test di esposizione  
orale in aperto. ....97  
Test di esposizione  
orale in doppio cieco  
controllato con placebo.97  
Test di tolleranza  
a farmaci .....151  
Test di trasformazione  
linfocitaria. ....42  
Test in vitro .....9  
Test intradermico .....110  
Titanio .....154  
Toll-like receptor 9 .....140  
Videoterminali .....130

## 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 ai Direttori della rivista:

**Prof. Paolo Lisi e Prof. Luca Stingeni**  
Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale  
Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica,  
Polo ospedaliero-universitario Santa Maria della Misericordia,  
Sant'Andrea delle Fratte, 06156 Perugia  
(tel.: 075.5783881; fax: 075.5783452)

o tramite posta o via e-mail ([dermalam@unipg.it](mailto:dermalam@unipg.it)).

Nel caso di invio on line, si prega di salvare il testo in rich text format (rtf) (usare la funzione salva con nome e selezionare il file rich text format).

La pubblicazione degli articoli è subordinata al giudizio del Comitato editoriale che ha facoltà di chiedere agli Autori eventuali modifiche. Non saranno comunque presi in considerazione gli articoli non uniformi alle norme editoriali e quelli non accompagnati dalla dichiarazione degli Autori in cui si precisa che il lavoro è inedito, che non è stato inviato ad altra rivista e che, se accettato, la sua proprietà sarà ceduta alla Casa editrice. Tale dichiarazione dovrà essere firmata da tutti gli Autori del lavoro e trasmessa tramite fax alla Direzione della rivista. I lavori vengono pubblicati gratuitamente; sono previsti n. 20 estratti gratuiti per articolo.

*Rassegne*, *Articoli originali*, *Proposte terapeutiche* e *Rubriche* devono essere contenuti entro 20 cartelle. Gli *articoli originali* e le *proposte terapeutiche* devono comprendere: 1) riassunto in italiano e in inglese; 2) introduzione; 3) materiali e metodi; 4) risultati; 5) discussione; 6) conclusioni. I riferimenti bibliografici non devono superare le 40 citazioni, salvo nelle rassegne per le quali sono ammesse fino a 100 voci.

*Casi clinici e comunicazioni in breve* non devono superare le 4 cartelle dattiloscritte, riassunti e bibliografia (10 voci) inclusi; figure o tabelle sono ammesse nel numero massimo di 3.

Gli *Editoriali* debbono essere contenuti in non più di 5 cartelle dattiloscritte; per la bibliografia, non più di 15 voci.

Le *Rubriche*, gestite da alcuni esperti, prevedono articoli di aggiornamento su argomenti emergenti o a carattere eminentemente pratico; sono previsti il solo riassunto in inglese e l'inserimento di voci bibliografiche fino a 15. Le *Lettere alla direzione* (2 cartelle dattiloscritte) dovrebbero contenere preferibilmente interventi su argomenti trattati nella Rivista; è consentita la citazione di 5 voci bibliografiche.

## Manoscritti

I manoscritti dovranno essere redatti con interlinea doppia e con margini di almeno 2,5 cm, su foglio di formato ISOA4.

Se inviati tramite posta, oltre alla copia cartacea, dovrà essere allegata quella su compact disc o floppy disk da 3.5"; dove possibile, sono preferibili floppy disk high density o double sided. I file possono essere redatti in Word, Winword, Wordstar, Word Perfect ed Open Office. Il dischetto deve essere etichettato con: nome degli Autori, titolo dell'articolo, word-processor utilizzato (e relativa versione).

Nella prima pagina debbono essere indicati: il titolo (in italiano e in inglese), il nome (per esteso) e il cognome degli Autori, la struttura e l'ente di appartenenza, il titolo corrente (massimo 40 caratteri), l'indicazione di eventuali congressi ai quali il lavoro sia stato presentato, l'indirizzo dell'Autore (anche elettronico) al quale inviare comunicazioni, bozze ed estratti.

Nella seconda pagina indicare il solo titolo, in modo tale che la rimozione della prima pagina consenta la revisione del manoscritto in anonimo.

Le abbreviazioni, i simboli e le unità di misura sono quelli adottati per convenzione internazionale (Sistema Internazionale).

Le sigle utilizzate debbono essere precedute dalla denominazione per intero la prima volta che appaiono nel testo.

Eventuali finanziamenti, contratti di ricerca e ringraziamenti saranno posti alla fine dell'articolo, prima della bibliografia.

## Riassunti

In essi è necessario sintetizzare accuratamente gli *scopi del lavoro*, i *materiali e metodi*, i *risultati* e le *conclusioni*. Il riassunto in italiano non

dovrà superare le 150 parole, mentre quello in inglese dovrà essere molto più ampio (non meno di 400 parole); per i *Casi clinici e comunicazioni in breve*, tuttavia, non possono essere utilizzate più di 100 parole. Per gli editoriali e le lettere non è previsto il riassunto.

Al termine dei riassunti devono essere riportate le parole chiave: al massimo 5.

## Tabelle e figure

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

## Disegni e fotografie

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

## Bibliografia

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

E' consentito richiamare osservazioni inedite e comunicazioni personali. Gli articoli accettati per la pubblicazione, ma non ancora editi, possono essere citati aggiungendo la dizione "in stampa".

Seguono alcuni esempi delle diverse modalità di citare le voci bibliografiche. Si notino le caratteristiche: a) iniziale del nome senza il punto; b) abbreviazione del titolo della rivista senza il punto; c) assenza del carattere corsivo; d) iniziale maiuscola solo per la prima parola del titolo dell'articolo; e) il numero della sola pagina iniziale. Gli Autori vanno citati tutti fino al terzo; se più, si aggiungerà et al.

Esempi:

Thyssen JP, Johansen JD, Menné T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 185.

Bonamonte D, Foti C, Mundo L, et al. La rilevanza clinica nella dermatite allergica da contatto: proposta di scoring. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2006; 60: 41.

Ayala F, Lisi P, Monfrecola G. Malattie cutanee e veneree. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2007; 313.

Lisi P, Stingeni L. I corticosteroidi. In: Pigatto P, Zerbini 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