

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 67, NUMERO 1, GENNAIO-APRILE 2013

CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice



SIDAPA



ISG
ISTITUTO DERMATOLOGICO
SAN GALLICANO
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO



SIDeMaST



ADOI
Associazione Dermatologi
Ospedalieri Italiani



foto: conatascattolico.it - ph: Kar Beng/Flickr/Getty Images

sidapa2013^(o)

**SOCIETÀ
ITALIANA DI
DERMATOLOGIA
ALLERGOLOGICA
PROFESSIONALE
E AMBIENTALE**

CONGRESSO NAZIONALE

**ROMA
7/9
NOVEMBRE**

PRESIDENTI

Antonio Cristaudo
Ornella De Pità

COMITATO SCIENTIFICO

Gianni Angelini
Nicola Balato
Enzo Berardesca
Biagio Didona
Caterina Foti
Giampiero Girolomoni
Paolo Lisi
Mauro Picardo
Paolo D. Pigatto
Patrizio Sedona

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Giuseppe Cianchini
Maria Grazia De Rocco
Mirko Frasca
Alessandra Frezzolini
Mauro Giani
Francesca Palamara

CONTATTI

tel + 39 06 52666906
cristaudo@ifo.it

tel + 39 06 66464760
o.depita@idi.it

SEDE DEL CONGRESSO

Pontificia Università Urbaniana
via Urbano VIII, 16
00165 Roma
tel +39 06 6988.9611
fax +39 06 6988.1871
segreteria@urbaniana.edu
www.urbaniana.edu

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

SGC Congressi
via Salvo d'Acquisto 73
81031 Aversa - Caserta
tel +39 081 8154619
tel/fax +39 081 5044177
sidapa2013@sgccongressi.it
www.sgccongressi.it

È prevista l'attribuzione
dei crediti ECM

www.sidapa2013.it



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 Gonçalo (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
nell'aprile 2013
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 2013**

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 Dlg 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 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

Cellule Th9 e dermatiti allergiche

*Giuseppe De Panfilis, Chiara Cortelazzi, Nicoletta Campanini, Roberto Ricci
e Giuseppe Fabrizi* » 1

Dermatite atopica e patologie correlate: conferme e nuove prospettive dalla letteratura

Alessandro Borghi, Alberto Bertoldi, Sara Minghetti e Monica Corazza » 10

Orticaria acquagenica

Elisa Cinotti, Rosella Gallo e Aurora Parodi » 18

Lavori originali

Malattie dermatologiche e arti figurative

Cataldo Patruno, Fabio Ayala, Maddalena Napolitano, Matteo Megna e Nicola Balato » 23

Casi Clinici

Dermatite allergica da contatto con tinosorb M®

*Caterina Foti, Paolo Romita, Luciana Fiordalisi, Annarita Antelmi, Luigi Davide Ranieri,
Pietro Verni e Domenico Bonamonte* » 26

Dermatite eczematosa in sede di inoculo di enoxaparina sodica: proposta di un protocollo di studio

Francesca Raponi, Marta Tramontana e Luca Stingeni » 28

Rubriche

Prodotti solari: fotoprotezione e fotostabilità

*Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Pietro Verni, Michelangelo Vestita, Nicola Leonetti,
Luigi Rigano e Gianni Angelini* » 32

Radiazione infrarossa e cute

*Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Michelangelo Vestita, Pietro Verni,
Luigi Davide Ranieri e Gianni Angelini* » 35

Notiziario » 39

Contents

Reviews

Th9 cells and allergic dermatitis <i>Giuseppe De Panfilis, Chiara Cortelazzi, Nicoletta Campanini, Roberto Ricci and Giuseppe Fabrizi</i>	»	1
Atopic dermatitis and related diseases: evidences and new perspectives from the literature <i>Alessandro Borghi, Alberto Bertoldi, Sara Minghetti and Monica Corazza</i>	»	10
Aquagenic urticaria <i>Elisa Cinotti, Rosella Gallo and Aurora Parodi</i>	»	18

Original articles

Skin disease and visual arts <i>Cataldo Patrino, Fabio Ayala, Maddalena Napolitano, Matteo Megna and Nicola Balato</i>	»	23
---	---	----

Case reports

Allergic contact dermatitis to tinosorb M® <i>Caterina Foti, Paolo Romita, Luciana Fiordalisi, Annarita Antelmi, Luigi Davide Ranieri, Pietro Verni and Domenico Bonamonte</i>	»	26
Eczematous dermatitis induced by enoxaparin sodium and located at injection sites: proposal of diagnostic protocol <i>Francesca Raponi, Marta Tramontana and Luca Stingeni</i>	»	28

Readers' forum

Sunscreens: photoprotection and photostability <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Pietro Verni, Michelangelo Vestita, Nicola Leonetti, Luigi Rigano and Gianni Angelini</i>	»	32
Infrared radiation and skin <i>Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Michelangelo Vestita, Pietro Verni, Luigi Davide Ranieri and Gianni Angelini</i>	»	35
News and notices	»	39

Cellule Th9 e dermatiti allergiche

Giuseppe De Panfilis¹, Chiara Cortelazzi², Nicoletta Campanini³, Roberto Ricci³ e Giuseppe Fabrizi²

Riassunto. La sottoclasse cellulare linfocitaria CD4⁺ denominata T helper (Th) 9, individuata recentemente, è caratterizzata dalla capacità di sintetizzare interleuchina (IL)-9 in vaste proporzioni, dalla cinetica inusuale di produzione e dalla brevità di permanenza nei tessuti "bersaglio"; essa risente di segnali, attivati dalle citochine TGF (Transforming Growth Factor)- β e IL-4, in grado di indurre, direttamente o indirettamente, l'espressione dei fattori di trascrizione PU.1 e IRF4, entrambi indispensabili per la sintesi di IL-9. Le cellule Th9 vengono considerate tra le più attive nel provocare e favorire la progressione di diverse malattie allergiche, prime fra tutte l'asma allergico, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo. Per quanto riguarda, al contrario, l'eventuale coinvolgimento diretto della popolazione Th9 nelle malattie allergiche cutanee, la letteratura per ora è carente, se si prescinde da un lavoro recente espresso nel nostro laboratorio, che dimostra che le cellule Th9 sono fortemente rappresentate nel contesto della lesione di dermatite atopica, mentre sono riscontrabili in maniera minore nella lesione di dermatite allergica da contatto. Per quanto attiene, d'altra parte, IL-9, polimorfismi dei geni che codificano per IL-9 e per il suo recettore sono stati mostrati associati ad aumentato rischio per dermatite atopica. Inoltre, in uno studio IL-9 è stata riscontrata a livelli significativi nel circolo di bambini affetti da dermatite atopica, con correlazione alla gravità clinica della malattia, sebbene questo risultato non sia stato conseguito in un altro studio. Va tuttavia sottolineato che IL-9 può essere liberata anche da altre sottoclassi Th, prima fra tutte quella Th2, e che cellule Th2 mature, in maniera interessante, possono addirittura essere "riprogrammate" verso un fenotipo Th9. Si apre dunque il problema relativo alla "plasticità" dei linfociti Th9, la quale riguarda sia le modalità di differenziazione, sia la funzionalità "pleiotropica" di queste cellule: tale plasticità, infatti, sembra in grado di giustificare la presenza di tali linfociti nel contesto di un vasto numero di condizioni cliniche, con possibilità di ricoprire ruoli funzionali volta a volta diversi in diverse malattie. Questa possibilità riguarda verosimilmente anche le malattie cutanee non allergiche: in particolare, per quanto attiene alla presenza di linfociti Th9 in malattie autoimmuni/autoreattive cutanee, essa è stata riscontrata nel nostro laboratorio nel contesto di lesioni di psoriasi e di lichen planus; appare inoltre verosimile il coinvolgimento Th9 nei tumori cutanei. D'altro canto, sono già stati intrapresi studi basati sulla utilizzazione a scopi terapeutici di molecole anti-IL-9 e anti-recettore IL-9, sia in malattie autoimmuni che allergiche. Non è noto a tutt'oggi, peraltro, se la presenza delle cellule Th9 in vari contesti fisiopatologici e clinici rispecchi la capacità, da parte di tali cellule, di condizionare realmente le risposte immuni, oppure rifletta un'attività funzionale soltanto secondaria. A nostro parere, può essere ritenuto cruciale, a questo riguardo, il ruolo svolto dal microambiente nei confronti delle cellule Th9, sia per quanto riguarda la loro differenziazione, sia per quanto riguarda la loro funzionalità nei campi sperimentale e clinico, compresi quelli relativi alle malattie cutanee, allergiche e non.

Parole chiave: cellule Th9, dermatite atopica, dermatite allergica da contatto, plasticità delle sottoclassi T linfocitarie.

Summary. *Th9 cells and allergic dermatitis.* The CD4⁺ lymphocyte subset named T helper (Th) 9 was identified at the end of 2008. Th9 cells are unique because they are able to synthesize interleukin (IL)-9 in large proportions, have an unusual production kinetics, and are retained only a small time within target tissues. Th9 cells are activated by signals from TGF- β and IL-4, which can promote expression of, among others, transcription factors PU.1 and IRF4, both valuable to synthesize IL-9. Th9 lymphocytes have been considered one of the most active lymphocyte subsets able to favour the onset and the progression of different allergic conditions, both in experimental models and in human subjects. As for as human cutaneous allergic diseases are investigated, however, the possible roles played by Th9 lymphocytes were not yet fully considered: indeed, merely one study, carried out in our laboratory, could most recently demonstrate that Th9 cells are strongly represented within the lesions of atopic dermatitis, whereas are moderately present within contact allergic dermatitis lesions. On the other hand, IL-9 and IL-9 R gene polymorphisms were found to be associated with increased risk of developing atopic dermatitis; IL-9, moreover, was detected in the circulation of children

¹Specialista in Dermatologia e Venereologia, Parma; ²Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Scienze chirurgiche, Università di Parma; ³Sezione di Patologia, Dipartimento di Patologia e Medicina di laboratorio, Università di Parma.
Dr. Chiara Cortelazzi, Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Scienze chirurgiche, Università di Parma, via Gramsci 14, 43126 Parma (e-mail: chiara.cortelazzi@alice.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.
Accettato per la pubblicazione il 28 febbraio 2013.

with atopic dermatitis at levels higher than in control children in one study, correlating with the severity of the disease, although this result was not obtained in another study. It must be admitted, however, that IL-9 can be released also by Th subsets other than Th9, especially Th2: these Th2 lymphocytes, intriguingly, can even be "reprogrammed" toward a Th9 phenotype. This last finding can be included in the context of the "plasticity" shown by Th9 subset: such a plasticity concerns both the onset/differentiation of Th9 cells, and their "pleiotropic" functional capacity. The Th9 plasticity can deal, for example, with the possibility that Th9 lymphocytes may play, in different conditions, different functional roles, sometimes even opposite each other. It was therefore not so surprising to discover Th9 cells not only in allergic, but also in non-allergic diseases, such as autoimmune diseases, degenerative diseases and even neoplastic diseases. Particularly concerning non-allergic skin diseases, in our laboratory Th9 cells were identified within lesional skin of psoriasis and lichen planus patients; it seems presumable, moreover, a role of Th9 cells even in cutaneous tumours. On the other hand, many unsolved questions concern the ultimate biological and functional assessment of Th9 subset. Above all, the following three questions remain to be answered: (i) which conditions, if any, are able to specifically favour Th9 differentiation? (ii) which mechanisms favour the progression of a Th9-driven inflammation toward a Th9-mediated autoimmune disease versus a Th9-mediated allergic disease? (iii) why and how can Th9 cells play, in different diseases, different/opposite roles, i.e. "supreregulatory" versus "downregulatory" of the immune reaction? Nevertheless, despite such biologic/functional problems, Th9 cells are currently considered very important as therapeutic targets: anti-IL-9 molecules as well as anti-IL-9-receptor molecules have been already checked, both experimentally and clinically, in order to treat allergic and autoimmune diseases. Finally, further studies are necessary to definitely clarify a basic problem concerning Th9 subset, namely, the functionally preminent versus merely casual presence of Th9 cells in a lot of pathophysiological and clinical conditions, including cutaneous ones. Accordingly, other Authors and we are of the opinion that a fundamental key able to answer such a question could be found when the reciprocal relationships between microenvironment and Th9 cells will be better clarified. Such knowledge, indeed, may favour understanding not only the definite differentiation characteristics of Th9 cells, but also their real functional capacities in experimental and clinical conditions, including allergic and non-allergic cutaneous diseases.

Key words: Th9 lymphocytes, atopic dermatitis, contact allergic dermatitis, lymphocytic plasticity.

I linfociti Th9: biologia e caratterizzazione

Com'è noto, le cellule "vergini" T CD4⁺ denominate T helper (Th), si attivano una volta incontrato un antigene specifico, e quindi si differenziano in sottoclassi Th effettrici, ognuna delle quali è caratterizzata dalla sintesi e dalla liberazione di citochine diverse, e dunque da peculiare funzionalità. In particolare, la citochina interleuchina (IL)-9 è stata per lungo tempo ritenuta caratteristica della popolazione linfocitaria Th2; alla fine del 2008, tuttavia, è stata descritta, in due lavori pubblicati simultaneamente su "Nature Immunology", una nuova popolazione CD4⁺, ben distinta da quella Th2, denominata Th9, caratterizzata dalla capacità di sintetizzare IL-9 in notevoli proporzioni^{1,2}; anche la cinetica inusuale di produzione della IL-9 e la brevità di permanenza delle cellule Th9 nel contesto dei tessuti "bersaglio" rendono peculiare il comportamento della sottoclasse linfocitaria Th9, conferendole esclusiva identità³.

Le cellule Th9 sono stimulate dalle citochine TGF (Transforming Growth Factor)- β e IL-4 a sintetizzare fattori di trascrizione in grado di

regolare la produzione di IL-9. In particolare, il TGF- β è in grado di indurre l'espressione del fattore di trascrizione PU.1⁴, che si è rivelato cruciale per lo sviluppo della popolazione Th9⁵ e per la sintesi di IL-9, almeno in parte attraverso un legame col "promoter" del gene Il9⁶; del tutto recentemente, inoltre, si è visto che il meccanismo di alterata acetilazione istonica ed espressione del "locus" Il9 nelle cellule Th9 è dipendente dall'attività PU.1⁷, e che le modificazioni epigenetiche del fattore PU.1 sono esclusive nel regolare l'acquisizione della memoria Th9 e della immunità sostenuta dalle cellule Th9⁸. Dal canto suo, la IL-4 è capace di attivare il fattore di trascrizione STAT-6, dal quale dipende lo sviluppo dei linfociti Th9^{1,2}, in gran parte in seguito alla induzione del fattore di trascrizione IRF4⁹. E' dunque possibile concludere che le cellule Th9 sono condizionate, sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo, dai fattori PU.1 e IRF4, entrambi indispensabili per l'espressione di IL-9 (argomento rivisto nel lavoro di Jabeen e Kaplan¹⁰).

D'altra parte, il fattore PU.1 ci pare possa essere considerato più specifico del fattore IRF4 nella caratterizzazione dei linfociti Th9,

in quanto, pur essendo espresso anche dalla popolazione Th2, tende a bloccare lo sviluppo di quest'ultima⁵; al contrario, il fattore IRF4 contribuisce anche alla differenziazione delle sottoclassi Th2¹¹ e Th17¹². La rivelazione del fattore PU.1 è stata dunque preferita a quella di qualsiasi altro marcatore per la dimostrazione delle cellule Th9 *in situ*, compresa l'identificazione immunocitochimica dei linfociti Th9 (CD4⁺, IL-9⁺, PU.1⁺) in sede cutanea¹³, come riportato più avanti.

I linfociti Th9 contribuiscono allo sviluppo delle malattie allergiche

Talune ricerche condotte negli ultimi anni hanno riportato che le cellule Th9 sarebbero in grado di contribuire allo sviluppo di molteplici condizioni infiammatorie, che vanno dalle malattie autoimmuni a quelle allergiche (argomento rivisto recentemente da Jabeen e Kaplan¹⁰).

In particolare, per quanto riguarda il coinvolgimento di tali cellule nella fisiopatologia e nella clinica di condizioni allergiche, due studi fondamentali erano stati resi noti già nel 2010. Il primo studio⁵ riporta, innanzitutto, che, nell'animale da esperimento, l'espressione transgenica di IL-9 era in grado di indurre una risposta simil-asmatica; nell'uomo, d'altra parte, la produzione di IL-9 era significativamente maggiore da parte delle cellule T di neonati atopici rispetto a quella riscontrata nel gruppo dei neonati non atopici. Il secondo studio⁹, d'altro canto, ha potuto dimostrare, nell'animale da esperimento, non soltanto il ruolo fondamentale ricoperto dalle cellule Th9 nello sviluppo della "malattia allergica delle vie aeree", ma anche la maggior capacità di tale popolazione cellulare, rispetto a quella Th2, di utilizzare IL-9 quale fonte pro-allergica. Gli Autori avevano quindi potuto concludere che IL-9 sintetizzata e liberata dalle cellule Th9 sarebbe strettamente coinvolta nello scatenamento dell'asma allergica.

Alcuni studi pubblicati nel 2012, peraltro, hanno definitivamente dimostrato l'importanza della popolazione Th9 nel sostenere lo sviluppo delle malattie allergiche. In un nuovo modello di esposizione cronica a taluni allergeni, innanzitutto, le cellule Th9 sono state facilmente riscontrate nella sede della iperreattività delle

vie aeree, in maniera direttamente correlata alla gravità di tale iperreattività¹⁴. Nell'uomo, inoltre, è stato possibile dimostrare, valutando la funzionalità di diverse citochine proprie delle risposte Th2/Th9, che IL-9 era in grado di discriminare tra i soggetti allergici e quelli tolleranti (nei confronti di allergeni alimentari) in misura molto maggiore di quanto riuscissero a discriminare IL-4, IL-5 e IL-13, con selettività antigene-dipendente e allergene-specifica¹⁵. Nell'animale da esperimento, infine, è stato mostrato che la somministrazione periferica di un antigene proteico provocava la generazione di cellule Th9, e che IL-9 liberata da tali cellule era in grado di promuovere una risposta Th2¹⁶. A quest'ultimo riguardo, anche IL-9 liberata da cellule T CD8⁺ produttrici di IL-9 (cellule "Tc9") è stata rivelata in grado, in un modello murino di malattia allergica delle vie aeree, di promuovere l'insorgenza di una infiammazione delle vie aeree mediata da cellule Th2¹⁷.

Alla luce delle esperienze qui sopra riportate, condotte sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo, ci pare possibile concordare con gli Autori che ritengono che le cellule Th9 siano notevolmente coinvolte nello scatenamento e nello sviluppo delle malattie allergiche^{10,18,19}.

Coinvolgimento dei linfociti Th9 nelle dermatiti allergiche

Il coinvolgimento dei linfociti Th9 nella patogenesi delle malattie allergiche, discusso nella sezione precedente, rende ovvia la questione relativa alla possibilità di un simile coinvolgimento anche nella patogenesi delle malattie allergiche cutanee.

Con riferimento, innanzitutto, a IL-9 (piuttosto che propriamente alle cellule Th9), nel 2012 sono stati pubblicati, con risultati peraltro tra loro contrastanti, due lavori relativi al coinvolgimento di tale citochina nella dermatite atopica (DA): in un lavoro²⁰, da un lato, 64 bambini affetti da DA hanno mostrato livelli circolanti di IL-9 più elevati di quelli rilevati nei 45 controlli (p=0,01) e la gravità clinica della malattia si è mostrata correlata ai livelli sierici di IL-9; nell'altro lavoro²¹, dall'altro lato, i livelli sierici di IL-9 riscontrati in 18 pazienti affetti da DA non sono risultati differenti da quelli riscontrati in 39 controlli. D'altro canto, l'espressione di mRNA di IL-9 e del recettore

per IL-9, esaminata utilizzando tecniche di biologia molecolare, è risultata nella cute lesionale di soggetti affetti da DA significativamente maggiore rispetto ai controlli²¹. In maniera interessante, è stato dimostrato, infine, che l'occorrenza di polimorfismi in geni che codificano per IL-9/recettore di IL-9 in una popolazione coreana si associava a un rischio aumentato di sviluppare DA²².

E' ben noto, d'altra parte, che IL-9 può essere sintetizzata e liberata anche da cellule diverse dai linfociti Th9: per l'identificazione *in situ* di tali linfociti Th9 va dimostrata, dunque, non soltanto la presenza intracellulare di IL-9, ma soprattutto sia la natura Th di tali cellule sia la espressione di fattori di trascrizione il più possibile Th9-specifici (vedi più sopra). Sulla base di tali presupposti metodologici, pertanto, si è resa recentemente possibile, nel nostro laboratorio, la dimostrazione immunocitochimica *in situ*, nel contesto di lesioni cutanee di DA, di cellule CD4⁺ IL-9⁺ PU.1⁺, dunque putativamente Th9¹³. La cute lesionale di DA, in tal modo, si è mostrata notevolmente infiltrata da cellule Th9, con una rappresentanza pari a quasi un quarto della popolazione linfocitaria lesionale¹³. Al contrario, la ricerca di cellule CD8⁺ IL-9⁺ nel contesto delle lesioni di DA ha dato esito negativo¹⁷.

Tale massiccia presenza Th9 nel contesto di una lesione, quale quella di DA, classicamente "dominata" da un quadro citochinico di natura Th2²³ (sebbene il tradizionale paradigma immunologico Th1/Th2 nella DA sia attualmente in corso di revisione²⁴), sembra porre alcuni problemi interpretativi. In realtà, anche le cellule Th2 (ma pure altre sottoclassi di linfociti CD4⁺) sono in grado di liberare IL-9, e, sebbene in particolari condizioni microambientali, perfino cellule Th2 mature possono essere riprogrammate verso un fenotipo Th9². Tale osservazione pare indicare la possibilità dell'esistenza di una qualche "complicità" tra le sottoclassi linfocitarie Th2 e Th9⁶, e un mediatore in grado di polarizzare tale complicità in direzione Th9 potrebbe essere individuato proprio nel fattore di trascrizione PU.1⁵. In maniera ancora più interessante, è stato recentemente dimostrato (come anticipato nella sezione precedente) che proprio IL-9 liberata dalle cellule Th9¹⁶ e/o dalle cellule Tc9¹⁷ può essere in grado di favorire lo sviluppo delle cellule Th2 nell'animale da esperimento^{16,17}:

tale eventualità potrebbe forse realizzarsi anche nella cute lesionale atopica dell'uomo.

Per quanto riguarda la dermatite allergica da contatto (DAC), è stata recentemente da noi riscontrata la presenza di linfociti Th9 nel contesto lesionale, ma la loro rappresentanza si è mostrata relativamente modesta¹³. D'altra parte, è ben noto che la patogenesi della DAC, nelle cui lesioni prevale notoriamente la rappresentanza T linfocitaria²⁵, è riferibile a un rapido richiamo di cellule T CD8⁺ (dunque non CD4⁺) specifiche, le quali provocano apoptosi dei cheratinociti; inoltre, le cellule che contribuiscono a determinare il completamento del quadro della reazione infiammatoria sono state individuate nei linfociti Th1 e Th17 (argomento rivisto da Cavani e De Luca²⁶). Non è dunque sorprendente rilevare nella DAC una presenza relativamente scarsa di una sottopopolazione cellulare, quale la Th9, probabilmente non in grado di svilupparsi facilmente in un contesto cellulare e citochinico ad essa presumibilmente non favorevole, quale per l'appunto il microambiente della DAC lesionale.

"Plasticità" differenziativa e funzionale dei linfociti Th9

Nelle due sezioni precedenti si è visto come i linfociti Th9 siano presumibilmente in grado di contribuire allo sviluppo delle malattie allergiche, sia non cutanee che cutanee. Va chiarito, tuttavia, che linfociti Th9 sono riscontrabili anche nel contesto, sia lesionale che non lesionale, di condizioni e malattie di natura non allergica, come si sottolineerà nel corso di questa e della successiva sezione. A nostro parere, tale apparente aspecificità del comportamento delle cellule della sottoclasse linfocitaria Th9 va ricondotta a due fondamentali fattori: (a) i linfociti Th9 mostrano una "plasticità" differenziativa spiccata; (b) i linfociti Th9 e la IL-9 sono funzionalmente "pleiotropici", in tal modo mostrando anche notevole "plasticità" funzionale.

Le citochine IL-4 e TGF- β , capaci, come detto, di indirizzare la polarizzazione T linfocitaria in direzione Th9, sono notoriamente le medesime in grado, d'altra parte, di promuovere lo sviluppo di cellule Th2 e, rispettivamente, di cellule T regolatrici (T reg). In realtà, al momento attuale la classica visione

monolitica relativa alla differenziazione delle cellule Th, secondo la quale la stimolazione delle cellule CD4⁺ vergini in presenza di una determinata citochina polarizzante provocherebbe lo sviluppo di una distinta popolazione Th in maniera omogenea e inflessibile, è fortemente messa in discussione. Per quanto riguarda, ad esempio, la popolazione Th9, questa può essere generata, almeno in parte, attraverso diversificate, piuttosto che uniformi, condizioni di polarizzazione: sotto condizioni di polarizzazione, infatti, di natura sia Th2 (IL-4), sia Th17 (TGF- β + IL-6), sia T reg (TGF- β + IL-2), una certa proporzione di cellule T si differenzerebbe in cellule Th9 (argomento rivisto da Stassen *et al*²⁷).

Le cellule Th9 mostrano pure notevole plasticità funzionale, nel senso che esse sono in grado di promuovere risposte immuni di segno non soltanto positivo (quali vari tipi di malattie pro-infiammatorie, comprese quelle allergiche e quelle autoimmuni), ma addirittura anche di segno negativo: a quest'ultimo riguardo, IL-9 è in grado di facilitare lo sviluppo e il mantenimento di ambienti immunosoppressivi sia stimolando le funzioni "sottoregolatrici" mediate da T reg^{28,29}, sia limitando l'attività "sopraregolatrice" delle cellule Th1³⁰ e delle cellule Th17³¹. Non desta meraviglia, dunque, riscontrare che, in modelli pur molto simili tra loro di una condizione autoimmune quale encefalomielite autoimmune sperimentale, IL-9 si è rivelata in grado di promuovere lo sviluppo da un lato dei linfociti Th17 (dotati di attività sopraregolatrice)³² e dall'altro lato dei linfociti T reg (dotati di attività sottoregolatrice)²⁸. È stato mostrato inoltre che, mentre le cellule Th9 erano in grado di favorire malattie infiammatorie quali la colite sperimentale¹, IL-9, al contrario, ricopriva un ruolo antinfiammatorio e protettivo nel contesto del microambiente periapicale del cavo orale³³. Ancora più clamorosa può sembrare la dimostrazione che, da un lato, le cellule Th9 giocherebbero un ruolo pro-tumorale favorendo la proliferazione e l'attività migratoria delle cellule del cancro del polmone³⁴, mentre al contrario, dall'altro lato, la "vecchia" citochina IL-9 giocherebbe un "nuovo" sorprendente ruolo nel favorire l'immunità anti-tumorale³⁵. Una delle chiavi interpretative di tali contraddittori comportamenti funzionali potrebbe riscontrarsi, secondo taluni Autori³⁶, nel fatto che le cellule Th9 sono

capaci di liberare non soltanto IL-9, in genere accreditata di attività pro-infiammatorie, ma anche IL-10, capace invece di sottoregolare la risposta.

Un ruolo dei linfociti Th9 nelle malattie cutanee di natura non allergica?

La plasticità differenziativa e funzionale dimostrata dalle cellule Th9, discussa nella sezione precedente, rende verosimile il coinvolgimento di tali cellule, oltre che nelle dermatiti allergiche, anche in varie malattie cutanee di diversa natura, prime fra tutte le dermatosi autoimmuni/autoreattive e le neoplasie cutanee.

Pur non essendo certamente una malattia soltanto cutanea, il lupus eritematoso sistemico (LES) è una condizione autoimmune, di origine sconosciuta, che può coinvolgere tutti gli organi, compresa la cute. IL-9 pare giocare un ruolo importante nella patogenesi del LES: i livelli circolanti di IL-9 nonché la percentuale delle cellule CD4⁺ IL-9⁺, infatti, si sono rivelati aumentati e sono risultati correlati con l'attività e la gravità della malattia³⁷.

Nel contesto di lesioni psoriasiche le cellule Th9 sono state da noiscontrate costantemente presenti, in sede di infiltrato cellulare lesionale, in modesta/moderata rappresentanza numerica¹³. Il loro ruolo funzionale, tuttavia, a tutt'oggi non è noto, anche se è possibile sottolineare che, tra i diversi elementi cellulari presenti nella lesione³⁸, almeno le cellule presentanti l'antigene, le cellule T e i cheratinociti sono in grado di rispondere alla stimolazione funzionale indotta dalle cellule Th9³⁹. In particolare, IL-9 è in grado di stimolare la proliferazione e l'accumulo di linfociti Th17²⁸, e ricopre un ruolo importante nelle malattie mediate da tali linfociti³²: è ben noto, a tale riguardo, che anche nella cute psoriasica, nella quale le cellule Th rappresentano l'elemento cellulare maggiormente rappresentato⁴⁰, le cellule Th17 rivestono notevole importanza funzionale, accanto alle cellule Th1. A quest'ultimo proposito, ci pare possa essere ipotizzata l'operatività, nel contesto della lesione psoriasica, di ruoli funzionalmente opposti tra popolazione Th1 (produttrice di interferone gamma: IFN- γ) e popolazione Th9: uno studio recente⁴¹ ha infatti dimostrato un ruolo inibitore di IFN- γ nei confronti delle cellule Th9, in quanto capace non

soltanto di bloccarne la differenziazione, ma anche di sopprimerne lo sviluppo, attraverso l'induzione della citochina anti-infiammatoria IL-27 da parte delle cellule dendritiche.

E' ipotizzabile, infine, che i linfociti Th9 svolgano un ruolo anche nel contesto delle lesioni di lichen planus, nelle quali abbiamo potuto recentemente riscontrare una notevole rappresentanza di queste cellule (De Panfilis *et al.*, osservazioni non pubblicate), con possibili interferenze sulla "classica" patogenesi di tale condizione⁴².

E' possibile ritenere che i linfociti Th9 facciano parte della vasta orchestrazione cellulare riscontrabile nel microambiente proprio delle neoplasie cutanee o, almeno, di alcune di esse, quali i linfomi cutanei e il melanoma. I linfociti Th9, infatti, sono stati recentemente dimostrati in grado di giocare ruoli importanti sia nei linfomi⁴³ sia nel melanoma sperimentale⁴⁴. A quest'ultimo riguardo, in un modello di melanoma polmonare costruito nel topo, cellule Th9 specifiche per il tumore hanno favorito forti risposte anti-neoplastiche, nonché un notevole richiamo di cellule dendritiche verso la sede tumorale. Le cellule Th9 sarebbero dunque in grado, a parere degli Autori⁴⁴, di promuovere importanti risposte anti-melanoma *in vivo*. Nel melanoma potrebbero essere ipotizzati, pertanto, ruoli funzionalmente contrastanti tra risposta anti-tumorale favorita dai linfociti Th9⁴⁴ e risposta pro-tumorale favorita, come è noto, dai linfociti T reg⁴⁵.

Le cellule Th9 in fisiopatologia e in clinica: una presenza determinante ovvero soltanto casuale?

In una recente rassegna gli Autori⁴⁶ propongono questo quesito: "Le cellule Th9 sono importanti funzionalmente oppure sono soltanto un epifenomeno?". In altri termini, vien fatto di chiedersi: la presenza delle cellule Th9 in ambito fisiopatologico e clinico è patogeneticamente davvero indispensabile e prioritaria, ovvero soltanto secondaria e stocastica?

E' stato ritenuto da taluni Autori⁴⁴ che la popolazione Th9 sia realmente indispensabile allo sviluppo delle risposte fisiopatologiche/cliniche, riuscendo addirittura a condizionarne il segno, positivo ovvero negativo, a seconda dei vari casi. Come accennato più sopra, infatti,

esse risulterebbero da un lato "sopraregolatrici" della risposta^{18,32,39,44,47}, dall'altro lato, al contrario, "sottoregolatrici" della risposta^{28-31,48}. Appare dunque possibile, secondo tali Autori, che le cellule Th9 siano capaci di avvalersi di una vera e propria abilità discriminatoria, favorendo, volta a volta, lo sviluppo di meccanismi pro-patologici ovvero, invece, protettivi⁴⁹.

Al contrario, la plasticità delle cellule Th9 è stata da altri Autori interpretata, piuttosto che indice della loro capacità di condizionare il segno delle risposte immuni e cliniche, indice di un ruolo soltanto casuale e secondario nei confronti delle forze che realmente dirigono tali risposte (argomento rivisto da Soroosh e Doherty¹⁸). In un recente studio⁵⁰ condotto utilizzando tecniche matematiche non lineari, infatti, tutti i diversi ambiti immunitari caratteristici dei diversi stadi evolutivi della sclerosi multipla hanno mostrato, a fronte della prevalenza in ognuno di essi di diverse aggregazioni citochiniche, la presenza costante, invece, di linfociti Th9, i quali pertanto sono stati accreditati di un ruolo funzionale meramente secondario.

A questo riguardo, a noi pare cruciale non soltanto il ruolo svolto dalle cellule Th9 nei confronti del microambiente che le circonda, ma soprattutto, viceversa, il ruolo svolto da tale microambiente nei confronti delle cellule Th9. In termini clinici, infatti, è stato autorevolmente affermato che la funzionalità di una sottoclasse CD4⁺ può differire in relazione allo stadio clinico (acuto ovvero cronico), alla localizzazione ambientale, al tipo delle cellule bersaglio e al microambiente immunitario (pro-infiammatorio ovvero immunosoppressivo)⁵¹.

Prospettive terapeutiche

Nonostante i problemi legati alla loro "plasticità" e alla preminenza o meno della loro attività funzionale in ambito fisiopatologico e clinico, i linfociti Th9, soprattutto in quanto produttori di IL-9, sono stati già proposti quali bersaglio terapeutico. Tali proposte riguardano sia le malattie autoimmunitarie che quelle allergiche.

Essendo stato dimostrato un ruolo pro-infiammatorio sostenuto nella encefalite autoimmune sperimentale dalle cellule Th9⁵², due modelli terapeutici sono stati individuati allo scopo di bloccare tale attività pro-infiammato-

ria: sia il modello basato sull'uso di anticorpi anti-IL-9, sia quello che prevedeva un blocco dei recettori per IL-9 si sono dimostrati, in effetti, capaci di favorire il miglioramento clinico della patologia^{32,47}.

La soppressione dell'attività dei linfociti Th9 si è mostrata in grado di interferire, innanzitutto, con lo sviluppo di malattie allergiche sperimentali: ad esempio, il blocco della IL-9 in un modello sperimentale di asma ha determinato una riduzione dell'infiammazione delle vie aeree⁵; inoltre, la sialostatina L, inibitore delle proteasi dotato di attività immunosoppressiva, è riuscita, in quanto capace di inibire la sintesi di IL-9 da parte delle cellule Th9, a prevenire lo sviluppo dell'asma allergico sperimentale⁵³; analogamente, un trattamento anti-IL-9 è stato in grado di provocare la diminuzione dell'infiammazione in un nuovo modello sperimentale di iperreattività cronica delle vie aeree¹⁴. D'altra parte, nell'uomo due studi randomizzati controllati con placebo sono stati condotti allo scopo di stabilire la potenziale efficacia e il profilo di tollerabilità rivestiti da un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL-9 in pazienti affetti da asma allergico: in tali studi clinici di fase 2a, l'anticorpo anti-IL-9 ha mostrato una attività clinica e una sicurezza tali da fare ritenere opportuno lo sviluppo di protocolli terapeutici che utilizzino tale anticorpo in pazienti affetti da asma di grado lieve o medio⁵⁴.

In definitiva, è possibile condividere l'opinione di quanti ritengono che la dimostrazione del contributo fondamentale apportato dalle cellule Th9 allo sviluppo dell'asma allergico ponga tali cellule al centro di strategie terapeutiche preziose per il trattamento non soltanto dell'asma ma anche di altre malattie allergiche²⁷: ci pare facile prevedere che in un futuro prossimo tali strategie potranno essere utilizzate anche nel trattamento di forme gravi di varie malattie allergiche cutanee, compresa la DA.

Conclusioni: la "nona" popolazione Th cellulare gioca un ruolo centrale nella "sinfonia" dell'allergia cutanea?

Appare innanzitutto evidente, da quanto discusso più sopra, che le conoscenze relative a molti problemi legati alla comprensione

della identità e della attività funzionale delle cellule Th9 siano a tutt'oggi insufficienti. La differenziazione medesima di tali cellule, infatti, appare tuttora definita soltanto in parte, e si ritiene probabile una prossima individuazione di ulteriori fattori di crescita e di ulteriori citochine in grado di favorire la comprensione di una più armonica ed efficiente trascrizione del gene *IL9*¹⁰. Appare verosimile, inoltre, che i problemi di plasticità funzionale delle cellule Th9 riscontrati in numerose condizioni sperimentali siano riferibili, come è stato proposto¹⁰, alla "cacofonia" dei numerosi fattori di trascrizione e delle varie citochine presenti nel mezzo extracellulare. Anche dal punto di vista della loro attività in campo clinico, d'altra parte, è presumibile che le cellule Th9 possano contribuire alla patogenesi di molte differenti condizioni (comprese le malattie allergiche cutanee) attraverso, almeno in parte, l'attività di un vasto repertorio di mediatori, in parte potenzialmente sintetizzabili da tali cellule, riscontrabili comunque nel microambiente che le ospita. (ad esempio quello dermatologico lesionale). A questo riguardo, sembrano notevolmente interessanti alcuni dati della letteratura recentissima, che sottolineano, ad esempio, l'importanza della cooperazione tra numerose citochine, compresa la IL-9, nella patogenesi della DA⁵⁵, con particolare rilievo da riservare probabilmente ai rapporti tra la medesima IL-9 e la citochina TSLP⁵⁶; anche in malattie cutanee non allergiche sarebbe confermato il ruolo della interazione tra varie cellule/citochine e la IL-9, la quale parteciperebbe allo sviluppo della lesione psoriasica soprattutto stimolando le attività proinfiammatorie e angiogenetiche dei linfociti Th17⁵⁷, e si aggiungerebbe alle citochine capaci di ricoprire un ruolo anti-tumorale nel melanoma⁵⁸. In definitiva, gli attuali fermenti e i prossimi sviluppi conoscitivi in quest'area di ricerca e applicazione clinica nel campo delle condizioni sia generali sia dermatologiche (allergiche e non) porteranno auspicabilmente, come è stato autorevolmente prospettato, al definitivo chiarimento sia dell' "orchestrazione" differenziativa delle cellule della "nona" sottoclasse Th, sia della "direzione" funzionale di tali cellule nella "sinfonia" dell'infiammazione¹⁰.

Bibliografia

1. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347.
2. Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341.
3. Tan C, Aziz MK, Lovaas JD, et al. Antigen-specific Th9 cells exhibit uniqueness in their kinetics of cytokine production and short retention at the inflammatory site. *J Immunol* 2010; 185: 6795.
4. Goswami R, Jabeen R, Yagi R, et al. STAT6-dependent regulation of Th9 development. *J Immunol* 2012; 188: 968.
5. Chang HC, Sehra S, Goswami R, et al. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol* 2010; 11: 527.
6. Perumal NB, Kaplan MH. Regulating Il9 transcription in T helper cells. *Trends Immunol* 2011; 32: 146.
7. Goswami R, Kaplan MH. Gen5 is required for PU.1-dependent IL-9 induction in Th9 cells. *J Immunol* 2012; 189: 3026.
8. Ramming A, Druz D, Leipe J, et al. Maturation-related histone modifications in the PU.1 promoter regulate Th9-cell development. *Blood* 2012; 119: 4665.
9. Staudt V, Bothur E, Klein M, et al. Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity* 2010; 33: 192.
10. Jabeen R, Kaplan MH. The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 303.
11. Ahyi AN, Chang HC, Dent AL, et al. IFN regulatory factor 4 regulates the expression of a subset of Th2 cytokines. *J Immunol* 2009; 183: 1598.
12. Brüstle A, Heink S, Huber M, et al. The development of inflammatory T(H)-17 cells requires interferon-regulatory factor 4. *Nat Immunol* 2007; 8: 958.
13. Cortelazzi C, Campanini N, Ricci R, et al. Inflamed skin harbours Th9 cells. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 183.
14. Kerzerho J, Maazi H, Speak AO, et al. Programmed cell death ligand 2 regulates T(H)9 differentiation and induction of chronic airway hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; doi:pii: S0091-6749(12)01549-7. 10.1016/j.jaci.2012.09.027.
15. Xie J, Lotoski LC, Chooneedass R, et al. Elevated antigen-driven IL-9 responses are prominent in peanut allergic humans. *PLoS One* 2012; 7: e45377.
16. Lin JY, Chen JS, Hsu CJ, et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces Th9 cells. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 739.
17. Visekruna A, Ritter J, Scholz T, et al. Tc9 cells, a new subset of CD8(+) T cells, support Th2-mediated airway inflammation. *Eur J Immunol* 2012; doi: 10.1002/eji.201242825.
18. Soroosh P, Doherty TA. Th9 and allergic disease. *Immunology* 2009; 127: 450.
19. Xing J, Wu Y, Ni B. Th9: a new player in asthma pathogenesis? *J Asthma* 2011; 48: 115.
20. Ciprandi G, De Amici M, Giunta V, et al. Serum interleukin-9 levels are associated with clinical severity in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2012; doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01766.x.
21. Sismanopoulos N, Delivanis DA, Alysandratos KD, et al. IL-9 induces VEGF secretion from human mast cells and IL-9/IL-9 receptor genes are overexpressed in atopic dermatitis. *Plos One* 2012; 7: e33271.
22. Namkung JH, Le JE, Kim E, et al. An association between IL-9 and IL-9 receptor gene polymorphisms and atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci* 2011; 62: 16.
23. Lonati A, Licenziati S, Canaris AD, et al. Reduced production of both Th1 and Tc1 lymphocyte subsets in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 1.
24. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 778.
25. De Panfilis G, Giannotti B, Manara GC, et al. Macrophage-T lymphocyte relationships in man's contact allergic reactions. *Br J Dermatol* 1983; 109: 183.
26. Cavani A, De Luca A. Allergic contact dermatitis: novel mechanisms and therapeutic perspectives. *Curr Drug Metab* 2010; 11: 228.
27. Stassen M, Schmitt E, Bopp T. From interleukin-9 to T helper 9 cells. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1247: 56.
28. Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12885.
29. Smith SE, Hoelzinger DB, Dominguez AL, et al. Signals through 4-1BB inhibit T regulatory cells by blocking IL-9 production enhancing antitumor responses. *Cancer Immunother* 2011; 60: 1775.
30. Wu B, Huang C, Kato-Maeda M, et al. IL-9 is associated with an impaired Th1 immune response in patients with tuberculosis. *Clin Immunol* 2008; 126: 202.
31. Stephens GL, Swerdlow B, Benjamin E, et al. IL-9 is a Th17-derived cytokine that limits pathogenic activity in organ-specific autoimmune disease. *Eur J Immunol* 2011; 41: 952.
32. Nowak EC, Weaver CT, Turner H, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med* 2009; 206: 1653.
33. Aranha AM, Repeke CE, Garlet TP, et al. Evidence supporting a protective role for Th9 and Th22 cytokines in human and experimental periapical lesions. *J Endod* 2013; 39: 83.
34. Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, et al. Differentiation and immune regulation of IL-9-producing CD4+ T cells in malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1168.
35. Schmitt E, Bopp T. Amazing IL-9: revealing a new function for an "old" cytokine. *J Clin Invest* 2012; 122: 3857.
36. Tan C, Gery I. The unique features of Th9 cells and their products. *Crit Rev Immunol* 2012; 32: 1.
37. Ouyang H, Shi Y, Liu Z, et al. Increased interleukin-9 and CD4+ IL-9+ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Med Report* 2013; doi: 10.3892/mmr.2013.1258.
38. De Panfilis G, Manara GC, Ferrari C, et al. Cell subpopulations in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1984; suppl. 13: 12.
39. Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 683.
40. De Panfilis G, Manara GC, Ferrari C, et al. Further characterization of the "incipient lesion of chronic stationary type psoriasis vulgaris in exacerbation". The CD4-positive lymphocytes are the prominent cell population infiltrating the dermis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 26.
41. Murugaiyan G, Beynon V, Pires Da Cunha A, et al. IFN-gamma limits Th9-mediated autoimmune inflammation through dendritic cell modulation of IL-27. *J Immunol* 2012; 189: 5277.
42. De Panfilis G. The pathogenesis of lichen planus. *Am J Dermatopathol* 1987; 9: 362.
43. Lv X, Wang X. The role of interleukin-9 in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2012; doi: 10.3109/10428194.2012.745072.
44. Lu Y, Hong S, Li H, et al. Th9 cells promote antitumor immune responses in vivo. *J Clin Invest* 2012; 122: 4160.
45. De Panfilis G, Campanini N, Santini M, et al. Phase- and stage-related proportions of T cells bearing the transcription factor FOXP3 infiltrate primary melanoma. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 676.
46. Ramming A, Schulze-Koops H, Skapenko A. Th9-Zellen. Funktionell bedeutsam oder nur ein Epiphänomen? *Z Rheumatol* 2012; 71: 417.
47. Li H, Nourbakhsh B, Ciric B, et al. Neutralization of IL-9 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by decreasing the effector T cell population. *J Immunol* 2010; 185: 4095.
48. Eller K, Wolf D, Huber JM, et al. IL-9 production by regulatory T cells recruits mast cells that are essential for regulatory T cell-induced immune suppression. *J Immunol*

- 2011; 186: 83.
49. Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 257.
 50. Gironi M, Saresella M, Rovaris M, et al. A novel data mining system points out hidden relationships between immunological markers in multiple sclerosis. *Immun Ageing* 2013; 10: 1.
 51. Lo Re S, Lison D, Huaux F. CD4+ T lymphocytes in lung fibrosis: diverse subsets, diverse functions. *J Leukoc Biol* 2012, doi:10.1189/jlb.0512261
 52. Jäger A, Dardalhon V, Sobel RA, et al. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes. *J Immunol* 2009; 183: 7169.
 53. Horka H, Staudt V, Klein M, et al. The tick salivary protein sialostatin L inhibits the Th9-derived production of the asthma-promoting cytokine IL-9 and is effective in the prevention of experimental asthma. *J Immunol* 2012; 188: 2669.
 54. Parker JM, Oh CK, LaForce C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 14.
 55. Auriemma M, Vianale G, Amerio P, et al. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw* 2013; 24: 37.
 56. Yao W, Zhang Y, Jabeen R, et al. Interleukin-9 is required for allergic airway inflammation mediated by the cytokine TSLP. *Immunity* 2013; 38: 360.
 57. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, et al. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis in psoriasis. *PLoS ONE* 2013; 8: e51752.
 58. Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat Med* 2012; 18: 1248.

Dermatite atopica e patologie correlate: conferme e nuove prospettive dalla letteratura

Alessandro Borghi, Alberto Bertoldi, Sara Minghetti e Monica Corazza

Riassunto. La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria multifattoriale. È nota la sua associazione con altre manifestazioni cliniche dell'atopia come la rinite allergica e l'asma bronchiale. Nella presente analisi vengono presentate le più recenti correlazioni epidemiologiche e patofisiologiche tra DA ed altre differenti patologie. La DA si associa sia a patologie sistemiche, quali infezioni batteriche, virali e fungine, emicrania, disturbi mentali e del comportamento, sia cutanee, come la dermatite allergica da contatto (DAC), la dermatite da contatto irritante (DCI), l'ittiosi volgare e l'amiloidosi cutanea primaria. Studi recenti dimostrano che la maggiore frequenza delle infezioni cutanee nei soggetti affetti da DA si correla ad alterazioni strutturali e immunitarie della barriera cutanea favorevoli alle infezioni da *Staphylococcus aureus*, herpes simplex virus, mollusco contagioso e Malassezia. Il rischio di sviluppare iperattività/disattenzione, disturbi emotivi e del comportamento è aumentato nei bambini con eczema, prurito e disturbi del sonno; la prevalenza di emicrania inoltre è maggiore negli atopici rispetto ai soggetti sani. È nota l'associazione con la DCI e la DAC. I pazienti affetti da DA presentano un rischio più elevato rispetto alla media di sviluppare DAC (OR 3.3). Il riscontro di ittiosi volgare in pazienti con DA è giustificato da studi genetici che evidenziano mutazioni della filaggrina nel 5,6%-56%. La gravità clinica di ittiosi volgare è inoltre correlata con la severità della DA. L'associazione tra l'amiloidosi cutanea primaria e la DA è stata evidenziata da diversi lavori; il trauma meccanico da trattamento determinerebbe un danno dell'epidermide e dei cheratinociti con possibile formazione di amiloide. La sindrome da iper-IgE è una rara immunodeficienza ereditaria, caratterizzata da elevati livelli sierici di IgE associati a DA e ad infezioni ricorrenti.

Parole chiave: dermatite atopica, patologie correlate, infezioni cutanee, malattie neurologiche, ittiosi volgare, amiloidosi cutanea primitiva, sindrome da iper-IgE.

Summary. *Atopic dermatitis and related diseases: evidences and new perspectives from the literature.* Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disorder. AD usually occurs together with other atopic diseases, most frequently as part of the atopic triad of childhood diseases, such as atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis. In this review we have analyzed some possible pathophysiological and epidemiological associations between AD and other disorders both systemic, like bacterial, viral and fungal infections, migraine, mental and behavioral disorders, and cutaneous, such as allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, *ichthyosis vulgaris*, primary cutaneous amyloidosis and Hyper-IgE syndrome. New insights into the pathophysiology of AD point to an important role of structural abnormalities in the epidermis combined with immune dysfunctions. Patients with AD have a unique predisposition to colonization or infection by a number of microbial organisms, most notably *Staphylococcus aureus*, Herpes Simplex Virus and *Eczema molluscatum*. Children with AD are particularly prone to bacterial superinfection in Chickenpox; after the introduction of universal varicella vaccination the number of serious bacterial soft tissue infections in children dropped significantly. Malassezia is particularly important in the occurrence of AD: *M. furfur*, *M. restricta* and *M. globosa* have been found to be the most common species in adult patients with AD. With regard to the neurological area, infants with eczema, itching and concurrent sleeping problems are at increased risk of hyperactivity/inattention, emotional and behavioral problems. Moreover the prevalence of migraine is significantly higher in children with AD compared with healthy subjects. AD is associated with many skin diseases, mostly irritant contact dermatitis (ICD) and allergic contact dermatitis (ACD). In several studies AD has been considered a significant endogenous risk factor for ICD and ACD; patients with AD have a higher risk of developing ACD (odds ratio, OR, 3.3) than general population, while 37% of patients with ICD has been found to be also affected by AD, compared with a prevalence of AD 15-20% in the general population. Studies document the clinical evidence of *ichthyosis vulgaris* in patients with AD. This also agrees with recent genetic studies that have reported filaggrin mutations in 5.6% to 56% of AD patients. In addition, the clinical severity of IV correlates with the

severity of AD. Association of primary cutaneous amyloidosis with AD has been reported. The epidermal trauma induced by long-term scratching and rubbing in AD patients results in keratinocyte degradation and formation of amyloid. Hyper-IgE syndrome (HIES) is a primary immunodeficiency disorder characterized by atopic manifestations associated with eosinophilia and extremely high serum IgE levels.

Key words: atopic dermatitis, related diseases, cutaneous infections, neurologic diseases, ichthyosis vulgaris, cutaneous amyloidosis, hyper-IgE syndrome.

Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria multifattoriale, caratterizzata sul piano clinico da lesioni eczematose pruriginose a decorso cronico-ricidivante e, sul piano biologico, da alterazioni strutturali della barriera epidermica e della reattività cutanea¹. È nota l'associazione tra DA ed altre manifestazioni cliniche dell'atopia, come la rinite allergica e l'asma bronchiale. La DA, infatti, è spesso la prima tappa della cosiddetta "marcia atopica".

La letteratura più recente ha segnalato possibili associazioni tra DA e altre malattie, non propriamente correlate alla diatesi atopica. Per alcune patologie sono stati definiti meccanismi fisiopatologici che rendono ragione della correlazione con la DA, come nella dermatite da contatto allergica o irritante, nell'ittiosi volgare, nella sindrome da iper-IgE e in talune infezioni batteriche, virali e micetiche. In altri casi, l'associazione è stata soltanto ipotizzata, prevalentemente in base a riscontri epidemiologici, come per taluni disturbi del comportamento, per l'emigrania e per l'amiloidosi cutanea primitiva.

Di seguito si analizzano alcune correlazioni tra la DA ed altre patologie, sulla base delle più recenti acquisizioni.

Patologie infettive

Come è noto, la DA è spesso aggravata e complicata da infezioni batteriche, micetiche e virali.

Infezioni batteriche

Le infezioni batteriche cutanee, in particolare quelle sostenute da *Staphylococcus (S.) aureus* e da *Streptococcus (S.) pyogenes* del gruppo A, sono più frequenti nei pazienti con DA rispetto alla popolazione generale². Il

90% circa dei bambini con DA presenta sulla propria cute colonie di *S. aureus* rispetto al 5-30% dei coetanei non affetti da DA². Fino al 50%-60% dei batteri presenti sono produttori di tossine; queste possono agire da superantigene sia promuovendo il processo infiammatorio, tramite attivazione dei mastociti ed il conseguente rilascio di granuli mastocitari, sia inducendo uno stato di resistenza ai glucocorticoidi. La proteina A, un componente della parete di *S. aureus*, può inoltre agire da mediatore infiammatorio aspecifico².

È stato proposto che la presenza di *S. aureus* sia principalmente la conseguenza dell'incapacità di limitare la crescita dei microrganismi da parte del sistema immune innato della cute dei soggetti con DA. I peptidi antimicrobici (PAM), in particolare β -defensina-2 (HBD-2) e catelicidina LL-37 (LL-37), forniscono una resistenza nei confronti delle infezioni batteriche³. Questi PAM sono normalmente prodotti dai cheratinociti in risposta a stimoli infiammatori innescati dai linfociti T helper-1 (Th-1). Ong *et al*⁴ sono stati i primi a riscontrare nei soggetti atopici un deficit di PAM rispetto alla popolazione generale. La ridotta espressione di PAM non sarebbe da attribuire ad un difetto primitivo dell'epidermide ma, piuttosto, ai linfociti Th-2, che sono preponderanti soprattutto nella fase acuta della DA, che rilasciano interleuchina (IL) con effetti sia inibitori (IL-4 e IL-13) sia immunomodulanti (IL-10) nei confronti dei cheratinociti⁴.

Le infezioni batteriche sono facilitate, oltre che dal deficit di PAM, anche dalla struttura epidermica del paziente con DA. Questi soggetti presentano infatti una diminuita attività della sfingomielina associata a ridotti livelli di ceramidi nello strato corneo cutaneo; l'esposizione della laminina e della fibronectina nella cute lesa facilita l'adesione dei batteri e la riduzione dei livelli di IgA⁴.

In conclusione, le alterazioni sia strutturali sia di immunosorveglianza della barriera

cutanea dei soggetti con DA favoriscono una maggiore frequenza delle infezioni batteriche cutanee e un maggiore danno da parte dei batteri.

Infezioni virali

I pazienti affetti da DA tendono a presentare infezioni virali più frequenti ed estese rispetto ai soggetti sani^{5,6}. Le patologie virali, in particolare Herpes Simplex Virus (HSV), *Molluscum contagiosum* e Varicella-Zoster Virus (VZV), possono essere favorite da diversi fattori^{5,6}. L'alterazione della barriera cutanea rende più agevole l'ingresso dei virus ed il loro legame ai recettori cellulari come, ad esempio, alla proteina trans-membrana nectina-1, il principale recettore umano di HSV⁷. La preponderanza in sede cutanea dei linfociti Th2, inoltre, induce una abnorme sintesi di IL-4, che stimola la secrezione di immunoglobuline E (IgE) e previene la differenziazione dei linfociti in Th1 e la conseguente produzione di interferon (IFN)- γ . Il deficit di IFN- γ nella cute dei pazienti atopici è un fattore predisponente alla proliferazione virale⁵.

Altri fattori causali sono un'alterata funzionalità ed una minor capacità di reclutamento delle cellule dendritiche plasmocitoidi (CDP) a livello cutaneo. Queste secernono grandi quantità di IFN- γ e IFN- β , che agiscono sulle infezioni virali inducendo risposte sia Th1 che Th2⁵.

La diminuzione significativa dell'espressione cutanea dei PAM nei pazienti atopici determina un difetto della risposta immune nei confronti dell'infezione virale. Infatti HBD-2 ha la capacità di legarsi direttamente ad alcuni virus provvisti di involucro pericapsidico, come HSV, mentre LL-37 possiede una potente attività antivirale nei confronti di HSV e la sua espressione è necessaria per il controllo dell'infezione causata dal virus⁸.

L'eczema erpetico è una grave eruzione vescicolosa generalizzata causata da HSV. Le principali complicanze ad esso associate comprendono la cheratocongiuntivite e la viremia, che può portare al coinvolgimento di più organi ed alla comparsa di meningite ed encefalite⁵.

I dati epidemiologici relativi all'eczema erpetico sono limitati. Alcuni studi evidenziano tuttavia che tanto l'insorgenza precoce della DA quanto un elevato livello di IgE sieriche

totali costituiscono fattori predisponenti all'insorgenza della patologia⁵. Per quanto riguarda possibili cause o implicazioni farmacologiche nell'insorgenza della reazione, la terapia corticosteroidica topica non sembra avere un ruolo favorente l'eczema erpetico, a differenza degli inibitori topici della calcineurina che potrebbero predisporre alla comparsa delle manifestazioni cliniche⁵.

Le infezioni da *Molluscum contagiosum* sono più frequenti ed estese nei soggetti affetti da DA, pur non essendo presenti in letteratura dati epidemiologici dettagliati. I pazienti atopici, infatti, possono presentare fino a diverse centinaia di lesioni, rispetto alle poche lesioni dei soggetti sani⁵.

Molluscum contagiosum riesce ad eludere i meccanismi di difesa antivirale grazie alla sintesi di particolari proteine, come la proteina solubile legante IL-18. I pazienti affetti da DA presentano, costituzionalmente, un deficit di IL-18 e quindi una minor quantità di citochine indotte dalla stessa IL-18, come IFN- γ . La conseguenza di questo deficit immunitario determina l'assenza dei linfociti T e delle cellule natural killer nelle lesioni tipiche da *Molluscum contagiosum*⁵.

Secondo Kienast *et al*⁶, la varicella, nel soggetto affetto da DA, presenta un decorso più lungo, è accompagnata a febbre persistente, a lesioni cutanee maggiormente diffuse, ad intenso prurito e ad incrementato rischio di infezioni gravi, come la polmonite, rispetto ai soggetti sani. Il rischio di contrarre complicanze severe della varicella, come la polmonite streptococcica, è stimata essere, secondo questo studio, del 31% superiore nei pazienti con DA rispetto ai soggetti non atopici⁶.

Una possibile soluzione di queste complicanze sembra essere la vaccinazione su larga scala nei confronti di VZV. Questa è raccomandata dal 1995 negli Stati Uniti d'America, dove nel 2003 la percentuale dei bambini vaccinati ha raggiunto circa l'85%, con una conseguente diminuzione del tasso di ospedalizzazione del 70%⁶. Alla luce di questi dati, anche in altri paesi si è avviata una campagna per la vaccinazione nei confronti di VZV. Il vaccino viene somministrato o contemporaneamente al trivalente (morbillo, parotite e rosolia) o ad almeno 4 settimane di distanza. L'efficacia e la tollerabilità del vaccino sono state studiate nei pazienti con DA e confrontate con quelle

dei bambini non atopici; secondo lo studio condotto da Kienast *et al*⁶ non c'è una maggiore suscettibilità alla comparsa di effetti locali o sistemici, come la febbre, nei pazienti con DA rispetto ai soggetti sani.

La vaccinazione dei bambini atopici nei confronti di VZV è quindi considerata una pratica efficace e sicura secondo questo e altri studi epidemiologici⁹.

Micosi

Le micosi cutanee sono più comuni nei pazienti atopici rispetto alla popolazione generale, pur non essendo disponibili dati epidemiologici specifici ed approfonditi al riguardo¹⁰. I pazienti con DA presentano sia un aumento del pH cutaneo sia, come ricordato, una diminuzione di PAM che sono parte integrante della risposta immune innata e svolgono azioni inibenti contro un ampio spettro di patogeni, compresi i miceti¹⁰.

La *Malassezia* (M.), nota per essere abitualmente presente nella flora cutanea, è considerata, da oltre due decenni, un fattore di recrudescenza della DA^{11,12}; è in grado, infatti, di indurre una risposta immune Th2-mediata, con conseguenti elevati livelli sierici di IgE specifiche nei suoi confronti e innesco del processo flogistico in sede cutanea. È stato riscontrato che la terapia antimicotica determina una diminuzione della sintomatologia pruriginosa nel paziente con DA, in particolare in quei pazienti adulti che presentano l'eczema nelle regioni del collo e della testa, zone maggiormente colonizzate da *Malassezia*^{11,12}.

In questi ultimi anni sono stati condotti numerosi studi, attraverso l'utilizzo di metodiche molecolari e colturali, volti a chiarire l'effetto determinante di *Malassezia* nella recrudescenza della DA. Sugita *et al*¹³, analizzando la microflora cutanea attraverso la PCR, hanno registrato concentrazioni elevate di *M. restricta* e *M. globosa*, le specie più comuni nei pazienti adulti atopici (87,5% e 93,8%, rispettivamente), mentre le altre specie di *Malassezia* sono state rilevate in meno del 40% di casi. Takahata *et al*¹², oltre a confermare tali dati, hanno analizzato le concentrazioni sieriche delle IgE anti-*Malassezia* nei bambini rispetto a quelle degli adulti. Quest'ultimo gruppo ha mostrato una maggiore concentrazione ematica degli anticorpi nei confronti di *M. globosa* e di *M. restricta*.

Nello studio di Bayrouin *et al*¹⁴, effettuato su pazienti adulti con DA localizzata al volto e al collo, sono stati invece evidenziati elevati livelli di IgE specifiche nei confronti di *M. furfur*. Era inoltre presente una correlazione significativa tra i livelli sierici di IgE e la gravità clinica della dermatite.

In conclusione, *Malassezia* è un agente patogeno che può favorire la recrudescenza della DA. Le specie più frequentemente coinvolte sono *M. globosa*, *M. restricta* e *M. furfur*. La terapia antimicotica può rivestire un ruolo benefico nel trattamento della DA, in particolare nei pazienti adulti con lesioni alle regioni del volto e del collo e che rispondono parzialmente ai trattamenti antinfiammatori¹².

Patologie neuropsicologiche

Disordini mentali e del comportamento

Secondo Schmitt *et al*¹⁵ i disordini mentali e del comportamento, sviluppati nell'infanzia e nell'adolescenza, sembrano essere correlati con la sintomatologia pruriginosa della DA e la conseguente privazione di sonno sviluppata dal bambino nei primi 2 anni d'età. Gli infanti che manifestano la DA associata a prurito intenso e persistente sono più a rischio, rispetto ai coetanei, di sviluppare iperattività/disattenzione (odds ratio, OR, 1,78), disturbi emotivi (OR 2,63) e del comportamento (OR 3,03) al raggiungimento dei 10 anni d'età. In questo studio l'importanza della privazione del sonno è resa evidente dal confronto tra i bambini con DA associata a prurito e a disturbo del sonno rispetto agli atopici asintomatici. I bambini affetti da DA, rinite allergica o asma, senza disturbi del sonno, non hanno infatti un rischio maggiore di sviluppare, durante l'adolescenza, problematiche neuropsicologiche. Una sintomatologia pruriginosa grave nel paziente con DA potrebbe determinare uno stato pro-infiammatorio e un'alterazione cronica del sonno, durante un periodo particolarmente importante per lo sviluppo psichico e funzionale del cervello, come è quello dei primi anni di vita¹⁵.

Differenti studi suggeriscono che le citochine pro-infiammatorie rilasciate durante la risposta atopica possono attraversare la barriera emato-encefalica ed innescare meccanismi neuro-immunologici in grado di determinare

una notevole influenza sul comportamento e sulle emozioni^{16,17}. Negli esseri umani l'attivazione della corteccia prefrontale, che viene utilizzata per le funzioni cognitive, il comportamento pianificato, il processo decisionale, la motivazione e l'attenzione, è stata dimostrata essere maggiormente sollecitata durante una recrudescenza della atopia^{18,19}. Le alterazioni nelle regioni della corteccia prefrontale sono state, inoltre, collegate a vari disturbi cognitivi tra cui l'iperattività/disattenzione¹⁹.

Lelevato rilascio di mediatori pro-infiammatori, causato dall'eczema durante i primi anni di vita, può quindi avere effetti negativi a lungo termine sullo sviluppo del cervello. Si può perciò ipotizzare che lo stress emotivo, i disturbi del sonno procurati dal prurito, l'esposizione cronica a citochine pro-infiammatorie correlate all'eczema nei primi mesi dell'infanzia, influiscano sinergicamente su multipli sistemi neurotrasmettitoriali e neuroendocrini e possano portare ad alterazioni a lungo termine sia del comportamento sia dello sviluppo neurologico^{18,19}.

Da questi studi si evince, perciò, come una diagnosi precoce dell'eczema, con un efficace trattamento dello stato infiammatorio e del prurito, e di conseguenza del disturbo del sonno, sia importante per evitare l'insorgenza di possibili disturbi neuropsicologici nel corso della vita dei pazienti.

Emicrania

L'emicrania è una malattia neurologica cronica caratterizzata da ricorrenti episodi di cefalea associata, o meno, a specifici sintomi come nausea, vomito, fotosensibilità. Questa patologia colpisce circa il 15% della popolazione adulta e il 9% di quella pediatrica²⁰. Uno studio retrospettivo, condotto da Muñoz-Jareno *et al*²¹ su 216 bambini affetti da emicrania, ha evidenziato che la prevalenza di DA in questi pazienti era significativamente più alta (18,9%; $p < 0,01$; OR 7,1) rispetto a quella nella popolazione generale. La frequenza dell'emicrania, inoltre, era correlata con la gravità della DA ($p < 0,02$; OR 8,93) e con la presenza di aura ($p < 0,04$; OR 2,78).

Da un punto di vista patofisiologico, la DA e l'emicrania sono malattie multifattoriali con fattori genetici e ambientali che ne determinano l'insorgenza; entrambe mostrano alterazioni dei mediatori vasoattivi (fattore

attivante le piastrine, sostanza P, leucotrieni, interleuchine) ed antigeni di istocompatibilità specifici²¹.

È stato peraltro proposto, già 20 anni fa, di considerare l'emicrania tra le varie manifestazioni associate all'atopia²². Più recentemente, è stata segnalata una forte associazione tra allergia, asma ed emicrania, così come tra elevati livelli plasmatici di istamina ed emicrania nella popolazione generale²³. In uno studio caso-controllo²⁴, condotto su oltre 60.000 pazienti, il rischio relativo di sviluppare l'emicrania era di 1,67 nei pazienti con DA, rispetto alla popolazione generale. In un altro studio²⁵ condotto su 70 pazienti adulti con emicrania senza aura, l'istamina e i livelli ematici di IgE totali erano più elevati nel gruppo dei pazienti con emicrania, rispetto al gruppo di controllo; incrementi ancora maggiori erano registrati nel gruppo dei pazienti con emicrania associata ad allergia. Una relazione tra allergia ed emicrania potrebbe essere basata, in parte, su un meccanismo IgE-mediato con rilascio di istamina. Nello stesso periodo diversi studi hanno documentato nel plasma dei pazienti con una storia di emicrania livelli di istamina superiori rispetto ai controlli, con ulteriore incremento durante gli attacchi²². Questa ipotesi non spiega, tuttavia, l'aumento di incidenza di emicrania in condizioni che comportano l'attivazione dei mastociti in assenza di incremento di IgE sieriche²³. Gli antagonisti del recettore d'istamina, inoltre, non sono utili per attenuare l'attacco di emicrania, suggerendo che l'emicrania comporta l'intervento di altri fattori oltre all'aumento plasmatico di istamina. Una spiegazione più plausibile è che i mastociti localizzati a livello delle meningi siano attivati non solo da una componente allergica ma anche da meccanismi neuroimmuni²³. Pertanto, pur non essendo evidente una disfunzione immuno-allergica nella emicrania, una sua implicazione non può essere esclusa, anche alla luce di diversi studi che evidenziano una riduzione degli episodi di emicrania trattando con efficacia l'atopia²⁶.

In conclusione, la consapevolezza della possibile associazione tra atopìa ed emicrania può essere d'aiuto per una precoce diagnosi di emicrania, particolarmente difficile nei bambini.

Patologie cutanee varie

Dermatite da contatto irritante o allergica

La DA si associa frequentemente ad altre patologie cutanee. È nota l'associazione con la dermatite da contatto irritante (DCI) o con la dermatite allergica da contatto (DAC). I pazienti affetti da DA presentano un rischio più elevato della media di sviluppare DAC (OR 3,3)²⁷: alcuni studi epidemiologici, infatti, hanno evidenziato nei pazienti pediatrici affetti da DA la concomitante presenza di DAC nel 33% dei bambini e nel 73% degli adolescenti. Questi dati suggeriscono pertanto che la DAC è più frequente nei pazienti con DA e che la sua incidenza aumenta con l'età.

Uno studio²⁸ condotto su pazienti affetti da DCI professionale ha mostrato che il 37% di questi era affetto da DA, a fronte di una prevalenza della DA del 15-20% nella popolazione generale.

Nei pazienti atopici l'aumentata permeabilità della barriera epidermica agli allergeni, associata ad una disregolata attivazione dell'immunità innata, alla presenza di cellule di Langerhans fenotipicamente e funzionalmente mature e con maggiori capacità di presentare l'antigene, ed alla sovraregolazione selettiva in senso Th2 della risposta immune adattativa, potrebbe spiegare la maggiore prevalenza di dermatite da contatto nei pazienti con DA²⁹.

Ittiosi volgare

Littiosi volgare (IV) è caratterizzata da una mutazione del gene che codifica per la filaggrina, una proteina presente a livello dell'epidermide, che svolge un ruolo determinante per lo sviluppo di una barriera cutanea integra ed efficiente³⁰. Questa, e in particolare i suoi prodotti di degradazione acida, quali l'acido urocanico e l'acido pirrolidoncarbossilico, sono importanti per la naturale idratazione della cute e per il mantenimento di un pH acido nello strato corneo.

La più comune alterazione monogenica del processo di cheratinizzazione presente nell'IV (OMIM # 146700) è associata alla DA e alle sue peculiari manifestazioni cliniche fino al 50% dei casi³⁰. Secondo Bremmer *et al*³¹ i soggetti affetti da DA presentano IV fino al 32% dei casi; inoltre, le mutazioni del gene che codifica per la filaggrina sono più frequenti nei soggetti

atopici rispetto alla popolazione generale.

Il funzionamento anomalo della filaggrina può, in parte, spiegare i difetti cutanei di barriera che si osservano nei pazienti con DA. Le mutazioni della filaggrina, infatti, possono influenzare sia il decorso sia la gravità della DA; si è riscontrato come le mutazioni del gene della filaggrina siano associate sia all'età precoce d'insorgenza di DA sia alla persistenza della malattia nell'età adulta. Vari studi³¹, inoltre, hanno rilevato una più alta prevalenza di sensibilizzazione allergica e di sintomatologia respiratoria nei pazienti che presentano una DA associata a mutazioni della filaggrina, rispetto a quelli senza mutazione; i meccanismi di collegamento tra IV e malattie respiratorie allergiche non sono stati tuttavia ancora del tutto compresi.

Sempre secondo Bremmer *et al*³¹ nei pazienti con DA e IV la DA aveva gravità maggiore ($p < 0,001$) e insorgenza più precoce ($p = 0,009$).

Amiloidosi cutanea primaria

L'amiloidosi cutanea primaria (ACP) è una rara patologia prettamente cutanea, più comune nel sud-est asiatico e in Sud America, dove rappresenta la più frequente causa di prurito³². Pur non implicando interessamento sistemico e non comportando un pericolo per la sopravvivenza dei pazienti, è una malattia che presenta una notevole difficoltà di trattamento per l'intenso prurito ed il conseguente grave disagio per il paziente.

La ACP si manifesta principalmente con macule o papule ravvicinate, di colorito marrone-rosso che si localizzano tipicamente in regione tibiale, ma che possono distribuirsi ubiquitariamente. Talvolta le papule tendono a confluire in placche. Le lesioni si associano frequentemente ad una intensa sintomatologia pruriginosa³³.

Da un punto di vista istologico questa malattia è caratterizzata dalla deposizione di amiloide nel derma papillare delle zone di cute lesa³².

Studi recenti hanno evidenziato un rapporto tra PCA e DA. Lee *et al*³², valutando 825 pazienti affetti da PCA, riscontrarono DA in 58 di questi (OR 7,18, 95% CI 4,80-10,73); questi pazienti, inoltre, avevano sviluppato PCA più precocemente rispetto ai pazienti non affetti da DA ($p = 0,01$).

La patogenesi della PCA, pur non essendo

ancora completamente nota, è determinata sia da fattori genetici che ambientali. Alcuni tra i principali fattori scatenanti implicati nella eziopatogenesi della malattia sono il danno da grattamento dell'epidermide, l'apoptosi dei cheratinociti e le infezioni virali. Negli ultimi anni gli studi genetici hanno scoperto mutazioni missenso nei geni OSMR e IL31RA. Entrambi i geni codificano per le due subunità, ossia IL-31 recettore A e oncostatina M recettore B, che costituiscono il recettore di IL-31. Questa IL-31 è una citochina di tipo Th2 che è coinvolta nello sviluppo del prurito e che induce il rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β e IL-6) e di chemochine, quali CXCL1, CXCL8, CCL2 e CCL18 legate alla DA³⁴. IL-31 è significativamente sovraespressa nella cute dei pazienti con DA.

È possibile affermare che il signaling di IL-31 è coinvolto nella patogenesi sia della PCA che della DA e che i pazienti con anomalie in questo percorso possono mostrare i fenotipi di entrambi le malattie³².

Sindrome da iper-IgE o sindrome di Giobbe

La sindrome da iper-IgE (SIIE), o sindrome di Giobbe, è una rara immunodeficienza ereditaria, caratterizzata da elevati livelli sierici di IgE associati a DA e ad infezioni ricorrenti. Le anomalie non immunitarie, osservate nella maggior parte dei pazienti, comprendono una facies tipica, fratture patologiche in seguito a traumi minori, scoliosi, iperlassità legamentosa e il mantenimento dei denti decidui³⁵.

Nel 1972 Buckley *et al*³⁶ riscontrarono elevati livelli di IgE nei pazienti che ne erano affetti, ma solo nel 2007 fu identificata la mutazione che caratterizza questa sindrome, che coinvolge il gene codificante per la proteina traduttrice del segnale e promotrice della trascrizione 3 (STAT3)^{37,38}. STAT3 fa parte delle 7 proteine STAT presenti nell'uomo; è presente nel cromosoma 17q21 ed è attivata in risposta a numerose citochine, ormoni e fattori di crescita³⁹. Le mutazioni che causano SIIE sono prevalentemente missenso e delezioni in-frame, responsabili di una minore attività della proteina, inferiore al 50%. Questa perdita di funzione determina numerosi effetti a catena, quali una diminuzione dei livelli di IL-6, IL-10 e IL-23, in grado di compromettere la differenziazione dei linfociti T CD4+ vergini in Th17 e l'espressione delle citochine infiammatorie

specifiche. I linfociti Th17, infatti, producono IL-17, IL-21 e IL-22 che attivano il reclutamento dei neutrofili e l'espressione dei peptidi antimicrobici ed hanno, quindi, un importante ruolo di protezione nei confronti delle infezioni da miceti e da batteri extracellulari³⁹.

Più recentemente alcune forme autosomiche recessive della SIIE sono state associate a mutazioni del gene codificante per la tirosina chinasi 2 TYK2⁴⁰.

La letteratura nel tempo ha variamente definito le manifestazioni cutanee di questa sindrome come "lesioni eczematoidi impetiginizzate", "dermatite generalizzata simile a DA ma atipica", "rash atopico, atipico"^{41,42}. È evidente come tutte queste caratterizzazioni siano prossime, nosologicamente, alle manifestazioni cliniche della DA. Entrambe le patologie hanno in comune la ipereosinofilia ed elevati livelli di IgE sieriche; l'eruzione osservata nella SIIE è molto simile alla DA, sia clinicamente che istopatologicamente; le principali differenze riscontrate sembrano essere la distribuzione e l'età di insorgenza delle lesioni. La DA, infatti, coinvolge tipicamente le superfici flessorie del corpo, mentre nella SIIE sono interessate la faccia e le superfici estensorie. La localizzazione della DA, tuttavia, può mutare con l'età. Inoltre, le manifestazioni cutanee esordiscono, di solito, a 2-4 mesi d'età nella DA, mentre nella SIIE iniziano più precocemente, entro il primo mese di vita³⁵.

Altre manifestazioni cutanee della SIIE sono i cosiddetti "ascessi freddi", lesioni senza o con minima presenza di risposta infiammatoria, che possono presentarsi in qualsiasi parte del corpo. L'agente infettivo coinvolto è, principalmente, *S. aureus*. Circa il 60% dei pazienti manifesta candidosi muco-cutanea cronica. Le sedi coinvolte sono soprattutto le regioni orale e ungueale^{35,39,40,43}.

Conclusioni

La DA è una patologia complessa i cui meccanismi immunopatologici appaiono non completamente definiti. Nella presente revisione abbiamo evidenziato alcune possibili associazioni, epidemiologiche e patofisiologiche, tra la DA ed altre patologie della cute e di altri apparati. Da questa analisi si evince come i pazienti affetti da DA debbano essere valutati

non solo per quanto concerne l'ambito cutaneo ma più complessivamente, non trascurando possibili associazioni.

Ulteriori ricerche permetteranno una conoscenza più completa dei meccanismi patogenetici sottesi alla DA, portando sia ad una maggiore comprensione delle comorbidità note sia all'individuazione di altre.

Bibliografia

- Sabin BR, Peters N, Peters AT. Chapter 20: atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33 (Suppl 1): S67.
- Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2012; 30: 329.
- Nizet V, Ohtake T, Lauth X, et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001; 414: 454.
- Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151.
- Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 667.
- Kienast AK, Kreth HW, Höger PH. Varicella vaccination in children with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 875.
- Yoon M, Spear PG. Disruption of adherens junctions liberates nectin-1 to serve as receptor for herpes simplex virus and pseudorabies virus entry. *J Virol* 2002; 76: 7203.
- Howell. The role of human beta defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 413.
- Scheifele DW, Halperin SA, Diaz-Mitoma F. Three-year follow-up of protection rates in children given varicella vaccine. *Can J Infect Dis* 2002; 13: 382.
- Kaga M, Sugita T, Nishikawa A, et al. Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses* 2011; 54: 24.
- Aspres N, Anderson C. *Malassezia* yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 199.
- Takahata Y, Sugita T, Kato H, et al. Cutaneous *Malassezia* flora in atopic dermatitis differs between adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1178.
- Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, et al. Quantitative analysis of cutaneous *Malassezia* in atopic dermatitis patients using real-time PCR. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 549.
- Bayrou O, Pecquet C, Flahault A, et al. Head and neck atopic dermatitis and malassezia-furfur-specific IgE antibodies. *Dermatology* 2005; 211: 107.
- Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study. *Allergy* 2011; 66: 404.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24.
- Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry* 2009; 6: 18.
- Rosenkranz MA, Busse WW, Johnstone T, et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13319.
- Goto Y, Yang CR, Otani S. Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 199.
- Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache* 2005; 45: 3.
- Muñoz-Jareño N, Fernández-Mayoralas DM, Martínez-Cervell C, et al. Relationship between migraine and atopy in childhood: a retrospective case-control study. *Rev Neurol* 2011; 53: 713.
- Nelson HS. The Bela Schick lecture for 1985. The atopic diseases. *Ann Allergy* 1985; 55: 441.
- Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49: 65.
- Low NC, Merikangas KR. The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 2003; 8: 437.
- Gazerani P, Pourpak Z, Ahmadiani A, et al. A correlation between migraine, histamine and immunoglobulin. *Scand J Immunol* 2003; 57: 286.
- Kemper RH, Meijler WJ, Korff J, et al. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia* 2001; 21: 549.
- Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 491.
- Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, et al. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 37.
- Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 300.
- Winge MC, Hoppe T, Berne B, et al. Filaggrin genotype determines functional and molecular alterations in skin of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. *PLoS One* 2011; 6: e28254.
- Bremner SF, Hanifin JM, Simpson EL. Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: implications for allergic respiratory disease and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 72.
- Lee DD, Huang CK, Ko PC, et al. Association of primary cutaneous amyloidosis with atopic dermatitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *Br J Dermatol* 2011; 164: 148.
- Vijaya B, Dalal BS, Sunila, et al. Primary cutaneous amyloidosis: a clinico-pathological study with emphasis on polarized microscopy. *Indian J Pathol Microbiol* 2012; 55: 170.
- Lin MW, Lee DD, Liu TT, et al. Novel IL31RA gene mutation and ancestral OSMR mutant allele in familial primary cutaneous amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 26.
- Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 487.
- Buckley RH, Belmaker EZ, Wray BB. Extreme hyperimmunoglobulinemia-E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi EZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 1608.
- Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448: 1058.
- Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 32.
- Minegishi Y, Saito M. Cutaneous manifestations of Hyper IgE syndrome. *Allergol Int* 2012; 61: 191.
- Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59.
- Erlewyn-Lajeunesse. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 133.
- Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1250: 25.

Orticaria acquagenica

Elisa Cinotti, Rosella Gallo e Aurora Parodi

Riassunto. L'orticaria acquagenica (OA) è una forma di orticaria inducibile caratterizzata dalla rapida (pochi minuti) comparsa di pomfi in aree cutanee che vengono a contatto con l'acqua, la cui temperatura è ininfluenza. Ne sono stati descritti in letteratura circa 60 casi, molto eterogenei per quanto riguarda gravità e fonte di elicitazione. Il tipo di acqua capace di scatenare i pomfi può variare: in molti casi l'orticaria si manifesta dopo contatto con acqua di rubinetto, in altri con acqua salata, in altri ancora con entrambe. Sono stati descritti inoltre rari casi scatenati dal sudore, dalle lacrime o dall'umidità ambientale. Recentemente è stata caratterizzata una forma particolare di OA, definita OA dipendente dalla concentrazione salina o SDAU (acronimo dell'inglese Salt Dependent Aquagenic Urticaria) che è indotta esclusivamente o prevalentemente da acqua salata, si manifesta in donne in età fertile e si localizza ai contorni inferiori del viso. La patogenesi dell'OA è ignota. La malattia è considerata rara, ma è possibile che sia sottostimata poiché i casi più lievi spesso non giungono all'attenzione dello specialista.

Parole chiave: orticaria acquagenica, orticaria inducibile, soluzione salina ipertonica, concentrazione salina, acqua.

Summary. *Aquagenic urticaria.* Aquagenic urticaria (AU) is a form of inducible urticaria characterized by whealing at the site of skin contact with water, regardless of its temperature, within minutes of exposure. Approximately sixty cases, quite heterogeneous with regard to their severity and source of elicitation, have been reported in the literature. The clinical manifestations may be triggered by different types of water in different patients. There are forms that develop after exposure to salty water, forms that develop after contact with tap water, and even forms that are triggered by sweat, tears or a damp environment. A special form of OA has recently been identified, salt-dependent aquagenic urticaria (SDAU). This is characterized by being induced exclusively or predominantly by salty water; to occur in women of child bearing age and to involve the lower facial contours. The pathogenesis of AU is obscure. The disease is considered rare but it is probably underestimated, as mild cases do not come to the attention of dermatologists or may be misinterpreted as simple irritant reactions.

Key words: aquagenic urticaria, inducible urticaria, hypertonic saline, salt concentration, water.

Introduzione

L'orticaria acquagenica (OA) è una forma di orticaria scatenata dal contatto con l'acqua, indipendentemente dalla sua temperatura. È stata descritta per la prima volta da Shelley e Rawnsley nel 1964¹ e circa 60 casi sono stati riportati ad oggi in letteratura.

L'età media (\pm deviazione standard) è di 25 (\pm 12) anni, con un range da 1 a 55 anni. Solitamente l'esordio avviene nella terza decade di vita, ma sono stati segnalati casi esorditi alla nascita², nell'infanzia³⁻⁹ e dopo i 40 anni¹⁰⁻¹². È stata riportata familiarità in 9 famiglie^{1-3,13-18} e talvolta l'orticaria interessava fino a tre generazioni^{2,14}.

Epidemiologia

L'OA è una malattia rara che colpisce entrambi i sessi, con una prevalenza femminile.

Manifestazioni cliniche

Clinicamente l'OA si manifesta con piccoli pomfi su base eritematosa, intensamente pru-

riginosi, simili a quelli dell'orticaria colinergica. I pomfi compaiono entro 5-20 minuti dal contatto con l'acqua e scompaiono spontaneamente in 30-60 minuti. L'esposizione ripetuta all'acqua può esaurire la reazione, determinando un periodo refrattario di diverse ore¹. La temperatura dell'acqua è irrilevante.

Il fattore scatenante più comune è l'acqua corrente di rubinetto, seguita dall'acqua di mare^{7,11,13,14,16,17-23}, ma sono stati descritti anche casi indotti dall'acqua di piscina^{6,14,18,19,21,22,24}, dalla pioggia^{11,16,24-26}, dalla neve²⁷, da un ambiente umido¹², e persino dal sudore^{1,10,16-20,23,26,27}, dalle lacrime¹⁹ e dalla saliva¹¹.

Per quanto concerne la localizzazione delle lesioni, i pomfi solitamente compaiono sulla parte superiore del collo e del tronco^{2,13,17,18}, ma possono anche coinvolgere le braccia^{1,10,12,14,25,28} ed il capo^{12,21}. Sono state anche riportate forme con esclusiva localizzazione al volto^{21,23} e al dorso delle mani²⁰ e forme generalizzate^{3,6-8,11,16,24} che solitamente tendono a risparmiare gli arti inferiori e le regioni palmo-plantari.

Recentemente è stato descritto, dal nostro gruppo^{21,23}, un sottotipo di OA, l'orticaria acquagenica dipendente dalla concentrazione salina (indicata con l'acronimo SDAU, dall'inglese "salt-dependent aquagenic urticaria") che si caratterizza per essere scatenata unicamente o prevalentemente dall'acqua salata, per localizzarsi ai contorni inferiori del viso e al collo/scollo e per prediligere le donne in età fertile. Sembra che questa forma abbia uno spettro di gravità in cui i casi più lievi sono scatenati solo dall'acqua di mare o da soluzio-

ni saline ipertoniche, mentre quelli più gravi sono scatenati anche dall'acqua di rubinetto.

Diagnosi e test di scatenamento

La diagnosi di OA si basa sulla storia clinica e può essere confermata dai test di scatenamento che consistono nell'applicazione sulla cute di garze imbevute di acqua a temperatura ambiente per 30 minuti (figura 1). Differenti aree del corpo e diversi tipi di acqua e/o soluzioni acquose possono essere testate in base all'anamnesi. Generalmente il test è positivo solo nelle aree in cui si sono precedentemente manifestate le reazioni cliniche, quindi le aree corporee più comunemente sottoposte al test sono la parte alta del torace, gli arti superiori, il collo e la zona mandibolare²³. Abitualmente si usa l'acqua del rubinetto, ma sono anche state testate, a fine di diagnosi o di ricerca, l'acqua distillata^{1,3,10,11,13,14,17,21,25,26}, soluzioni saline ipertoniche^{1,4,17,21,23,26,29} ed una soluzione glucosata al 20%^{21,23}. Poiché ogni paziente può reagire a tipi diversi di soluzioni acquose, è utile identificare e testare un tipo di acqua/soluzione acquosa che riproduca il più fedelmente possibile quella segnalata dal paziente come causa scatenante delle sue manifestazioni cliniche.

Associazioni

E' stata segnalata l'associazione della OA con orticarie fisiche quali dermografismo^{1,5,7,11,13,17,22},



Figura 1 - Il test di scatenamento dell'orticaria acquagenica consiste nell'applicazione di una garza imbevuta di acqua a temperatura ambiente per 30 minuti sulla cute. In caso di reazione positiva si manifestano piccoli pomfi su base eritematosa nella sede di applicazione della garza.

orticaria colinergica^{4,5} e orticaria da freddo²⁸ e, in via eccezionale, con sintomi sistemici^{7,13,22,24}. Sono riportate inoltre associazioni sporadiche e probabilmente casuali, con la dermatite polimorfa solare¹⁵ ed con l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana²⁴. In due pazienti sono stati segnalati angioedema della mucosa orale e dispnea scatenati dall'ingestione di acqua^{11,24}. E' stato inoltre descritto un caso di angioedema del labbro con sintomi sistemici, in assenza di orticaria, attribuito al contatto con acqua di piscina³⁰. Recentemente è stato segnalato il caso di una paziente affetta da carcinoma papillare tiroideo che accusava orticaria e sincope in seguito ad immersione in acqua del rubinetto (bagno) per tempo superiore a 20 minuti; tale sintomatologia si è risolta dopo terapia chirurgica del carcinoma³¹.

Diagnosi differenziale

L'OA deve essere differenziata dal prurito acquagenico, che è scatenato dal contatto con acqua, ma non è accompagnato da pomfi^{10,11,13}, e da forme di orticaria inducibile che possono manifestarsi dopo contatto con acqua senza che però l'acqua sia di per sé la causa dei pomfi. Nell'orticaria da freddo, per esempio, i pomfi possono manifestarsi dopo contatto con acqua fredda, mentre nell'orticaria colinergica e nell'orticaria da calore possono essere provocati dal contatto con acqua calda. Nel dermografismo sintomatico è la forza del getto dell'acqua della doccia che può talvolta indurre prurito e pomfi. Talvolta l'OA può essere scatenata dal contatto con il sudore e in questo caso va differenziata dalla più comune orticaria colinergica, scatenata dalla sudorazione e dall'esercizio fisico. Un'altra possibile diagnosi differenziale è rappresentata dall'orticaria da contatto con sostanze chimiche disperse nell'acqua, come il cloro o ingredienti presenti nei prodotti per l'igiene personale, quali shampoo o bagnoschiuma.

E' possibile che l'OA sia sotto diagnosticata perché è caratterizzata da pomfi molto piccoli (1-3 mm) che i pazienti sono incapaci di descrivere correttamente, riferendo solo la presenza di eritema e prurito. Questi a loro volta possono essere interpretati come segni generici di pelle reattiva/sensibile, in particolare in pazienti atopici.

Patogenesi

La patogenesi dell'OA è sconosciuta. Un meccanismo colinergico è stato postulato da Sibbald *et al*³² a causa della sua somiglianza con le lesioni dell'orticaria colinergica, della sua possibile associazione con la sudorazione e dell'effetto inibitorio della scopolamina in due pazienti. Tuttavia in altri casi la scopolamina e l'atropina non sono state in grado di impedire le reazioni cutanee^{11,14,32} e la metacolina³⁰ non ha avuto un ruolo scatenante.

Ci sono alcune prove in favore del fatto che l'OA sia, almeno in parte, mediata dall'istamina e subordinata all'attivazione dei mastociti^{1,11,14,32}. Infatti, gli antistaminici orali sono in grado di inibire parzialmente^{13,18,23,26} o totalmente^{1,2,4,5,8,11-13,18,22,25-28,33} la reazione orticarioide. Il meccanismo di attivazione mastocitaria è questione di dibattito. È stato suggerito che l'acqua non agisca come un fattore scatenante primario della degranolazione dei mastociti, ma piuttosto come solvente e veicolo di un componente tossico del sebo^{1,10} o, in alternativa, di un antigene epidermico sconosciuto che diffonderebbe poi nel derma causando il rilascio di istamina da parte dei mastociti sensibilizzati¹⁴. Quest'ultima ipotesi è basata su uno studio condotto da Czarnetzki *et al*¹⁴ che aveva osservato che l'iniezione intradermica di estratto di callo di cute umana causava una sensazione di bruciore in due pazienti affetti da OA, ma non in un soggetto di controllo. Lo stesso estratto determinava *in vitro* il rilascio di istamina dai basofili dei pazienti, ma non di un volontario sano¹⁴.

In alcuni casi, il pre-trattamento con solventi organici, come etanolo^{11,32} e acetone^{14,26,32} ha dimostrato di aumentare l'effetto urticante dell'acqua ed è stato suggerito che tali sostanze possano agire facilitando la solubilizzazione e la penetrazione di un particolare antigene epidermico.

E' stato anche ipotizzato che i follicoli piliferi possano rappresentare una via preferenziale per la penetrazione transdermica dell'acqua, determinando un cambiamento improvviso della pressione osmotica e causando un aumento della permeabilità all'acqua attraverso la diffusione passiva²⁷. Ciò sarebbe in linea con il fatto che le regioni palmo-planari, caratterizzate dalla mancanza di follicoli piliferi, sono risparmiate dall'OA. Tuttavia,

quest'ultimo aspetto potrebbe semplicemente dipendere dal maggiore spessore dello strato corneo e dalla presenza dello strato lucido che potrebbero impedire la penetrazione di acqua. Nessuna delle suddette ipotesi patogenetiche è mai stata confermata.

Anche la patogenesi della SDAU è ignota²³. L'inibizione parziale o totale dei pomfi al test di scatenamento dopo assunzione di antistaminici suggerisce che anche in questo caso i mastociti giochino un ruolo patogenetico. E' risaputo che i mastociti possono degranulare quando vengono esposti a soluzione salina ipertonica³⁴. Tuttavia, è discutibile che una soluzione salina ipertonica possa indurre direttamente la loro degranolazione, agendo nell'arco di pochi minuti, attraverso il contatto con una barriera cutanea integra. In alcune pazienti affette da SDAU²³ il prurito e l'eritema si manifestavano quasi immediatamente dopo il contatto con l'acqua, mentre la comparsa dei pomfi era ritardata. E' stata quindi ipotizzata una mediazione da parte dei canali TRP (transient receptor potential), in particolare del canale TRPV1 (un canale permeabile al sodio in modo non selettivo)^{35,36}. Queste strutture, cui recentemente è stato riconosciuto un ruolo importante nella patogenesi del prurito, sono presenti sulle terminazioni nervose sensoriali nonché sui mastociti e sui cheratinociti e possono agire come "sensori cellulari" della concentrazione osmotica. Tale ipotesi non è stata però confortata da evidenze sperimentali²³. Una peculiarità della SDAU è la sua localizzazione prevalente o esclusiva ai contorni inferiori del viso ed ai lati del collo. Questa potrebbe essere messa in relazione con la sottigliezza dello strato corneo e con un'elevata concentrazione di follicoli piliferi e/o di mastociti in tali sedi.

Prognosi

LOA può perdurare per tutta la vita oppure guarire spontaneamente nel corso degli anni.

Trattamento

Il trattamento dell'OA è prevalentemente sintomatico e si basa sull'assunzione di farmaci antistaminici. Nei casi lievi l'insorgenza della OA può essere contrastata dal semplice

pre-trattamento della cute con un'emulsione di acqua in olio^{1,17,21} o con vaselina³⁷, applicata prima del contatto con l'acqua. In rari casi resistenti alla terapia antistaminica, la fototerapia con UVB, PUVA^{5,16,20} o lo stanazolo²⁴, uno steroide anabolizzante, si sono dimostrati utili.

Conclusioni

LOA è una forma di orticaria inducibile scatenata dal contatto con l'acqua. Il tipo di soluzione acquosa responsabile può variare, con casi che si sviluppano solo dopo esposizione ad acqua salata, casi che si manifestano dopo contatto con acqua di rubinetto, e casi che sono addirittura scatenati dal sudore, dalle lacrime o da un ambiente umido. Recentemente è stata identificata una variante particolare, la SDAU, che si caratterizza per essere indotta esclusivamente o prevalentemente da acqua salata, per manifestarsi nelle donne in età fertile e per coinvolgere preferenzialmente i contorni inferiori del viso.

La diagnosi dell'OA si basa sull'anamnesi e sui test di scatenamento con acqua. La patogenesi rimane ignota e resta ancora da verificare se sia coinvolto un meccanismo ionico e se l'acqua sia il diretto responsabile delle reazioni o sia solo il veicolo di un mediatore/antigene di derivazione epidermica.

Molti pazienti affetti da OA imparano a convivere con la loro patologia e non se ne preoccupano eccessivamente, in virtù della fugacità delle lesioni. Questa malattia, considerata rara, è probabilmente sottostimata, in quanto i casi lievi non giungono all'attenzione dello specialista. I pomfi, inoltre, sono così piccoli da essere spesso ignorati e confusi con una semplice reazione irritativa, specie nei pazienti atopici.

Bibliografia

1. Shelley WB, Rawnseley HM. Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water. *JAMA* 1964; 189: 895.
2. Seize MB, Ianhez M, De Souza PK, et al. Familial aquagenic urticaria: report of two cases and literature review. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 530.
3. Tromovitch TA. Urticaria from contact with water. *Calif Med* 1967; 106: 400.
4. Davis RS, Remigio LK, Schocket AL, et al. Evaluation of a patient with both aquagenic and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 479.
5. Parker RK, Crowe MJ, Guin JD. Aquagenic urticaria. *Cutis* 1992; 50: 283.

6. Wasserman D, Preminger A, Zlotogorski A. Aquagenic urticaria in a child. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 29.
7. Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 483.
8. Frances AM, Fiorenza G, Frances RJ. Aquagenic urticaria: report of a case. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 195.
9. Park H, Kim HS, Yoo DS, et al. Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol* 2011; 23: S371.
10. Chalamidas SL, Charles CR. Aquagenic urticaria. *Arch Dermatol* 1971; 104: 541.
11. Gimenez-Arnau A, Serra-Baldrich E, Camarasa JG. Chronic aquagenic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 389.
12. Harwood CA, Kobza-Black A. Aquagenic urticaria masquerading as occupational penicillin allergy. *Br J Dermatol* 1992; 127: 547.
13. Bonnetblanc JM, Andrieu-Pfahl F, Meraud JP, et al. Familial aquagenic urticaria. *Dermatologica* 1979; 158: 468.
14. Czarnetzki BM, Bretholt KH, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 623.
15. Juhlin L, Malmros-Enander I. Familial polymorphous light eruption with aquagenic urticaria: successful treatment with PUVA. *Photodermatol* 1986; 3: 346.
16. Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, et al. Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 611.
17. Bayle P, Gadroy A, Messer L, et al. Localized aquagenic urticaria: efficacy of a barrier cream. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 160.
18. Pitarch G, Torrijos A, Martínez-Menchón T, et al. Familial aquagenic urticaria and bernard-soulier syndrome. *Dermatology* 2006; 212: 96.
19. Martínez-Escribano JA, Quecedo E, De la Cuadra J, et al. Treatment of aquagenic urticaria with PUVA and astemizole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 118.
20. Blanco J, Ramirez M, Garcia F, et al. Localized aquagenic urticaria. *Contact Derm* 2000; 42: 303.
21. Gallo R, Cacciapuoti M, Cozzani E, et al. Localized aquagenic urticaria dependent on saline concentration. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 110.
22. Baptist AP, Baldwin JL. Aquagenic urticaria with extracutaneous manifestations. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 217.
23. Gallo R, Gonzalo M, Cinotti E, et al. Localized salt-dependent aquagenic urticaria. A subtype of aquagenic urticaria? *Clinical Exp Dermatol*. In corso di pubblicazione.
24. Fearfield LA, Gazzard B, Bunker CB. Aquagenic urticaria and human immunodeficiency virus infection: treatment with stanozolol. *Br J Dermatol* 1997; 137: 620.
25. Medeiros M Jr. Aquagenic urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 63.
26. Hide M, Yamamura Y, Sanada S, et al. Aquagenic urticaria: a case report. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 148.
27. Tkach JR. Aquagenic urticaria. *Cutis* 1981; 28: 454.
28. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Chabane MH, et al. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 678.
29. Záruba F, Jílek M. Urticaria aquagenica. *Cesk Dermatol* 1967; 42: 381.
30. Parks A, Camisa C. Aquagenic angioedema. *Cutis* 1986; 37: 465.
31. Ozkaya E, Elinç-Aslan MS, Yazici S. Aquagenic urticaria and syncope associated with occult papillary thyroid carcinoma and improvement after total thyroidectomy. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1461.
32. Sibbald RG, Black AK, Eady RA, et al. Aquagenic urticaria: evidence of cholinergic and histaminergic basis. *Br J Dermatol* 1981; 105: 297.
33. Yavuz ST, Sahiner UM, Tuncer A, et al. Aquagenic urticaria in 2 adolescents. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 624.
34. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Schleimer RP, et al. Interaction between hyperosmolar and IgE-mediated histamine release from basophils and mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 86.
35. McGee JS, Kirkorian AY, Pappert AS, et al. An adolescent boy with urticaria to water: review of current treatments for aquagenic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2012.
36. Bíró T, Tóth BI, Marincák R, et al. TRP channels as novel players in the pathogenesis and therapy of itch. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 1004.
37. Ständer S, Moormann C, Schumacher M, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp Dermatol* 2004; 13: 129.

Malattie dermatologiche e arti figurative

Cataldo Patruno, Fabio Ayala, Maddalena Napolitano, Matteo Megna e Nicola Balato

Riassunto. *Introduzione:* negli ultimi anni le problematiche mediche degli artisti (danzatori e musicisti in particolare) sono state oggetto di ricerca; i dati sugli artisti figurativi sono però scarsi. *Obiettivi:* valutare la frequenza e le caratteristiche cliniche delle patologie cutanee negli artisti figurativi. *Materiali e metodi:* presso l'Accademia di Belle Arti di Napoli è stato somministrato un questionario specifico a studenti e a docenti ed effettuate visite dermatologiche a coloro che riferivano manifestazioni cutanee di qualunque natura. *Risultati:* sono stati reclutati 231 soggetti (84 maschi e 147 femmine; età media: 22,5 anni), dediti a diverse attività artistiche. La categoria più rappresentata era quella degli scenografi (36,4%), seguita da quella dei pittori (20,8%). Patologie cutanee, pregresse o in atto, sono state riscontrate in 120 (51,9%) dei 231 intervistati. Quella più frequente è risultata essere la dermatite cronica delle mani, presente in 38 (31,7%) soggetti. In 32 di questi (84,2%) l'aspetto clinico era quello della dermatite xerotico-desquamativa, mentre in 6 (15,8%) era quello della dermatite vescicolare. Il patch test con la serie standard SIDAPA risultava positivo in 2 pazienti, rispettivamente per resina epossidica e formaldeide. *Conclusioni:* i nostri dati sembrano evidenziare che la dermatite cronica delle mani è un'evenienza non rara negli artisti figurativi e verosimilmente da correlare alla professione.

Parole chiave: artisti figurativi, malattie cutanee professionali, dermatite cronica delle mani.

Summary. *Skin diseases and visual arts. Background:* in recent years, the medical problems of artists (especially dancers and musicians) have been the subject of research. Notwithstanding, very few data about dermatoses of visual artists are available. *Objectives:* evaluating the frequency and clinical characteristics of skin diseases in visual artists. *Materials and methods:* at the Accademia di Belle Arti (School of Arts) in Naples, Italy, a specific questionnaire was administered to students and teachers. Those who reported skin rashes of any kind were clinically evaluated. *Results:* 231 subjects (84 males, 147 females) aged between 19 and 41 years (mean age 22.5 years) devoted to various artistic activities answered the questionnaire. The largest category was that of the designers represented (36.4%), followed by painters (20.8%). Previous or current dermatoses were found in 120/231 (51.9%) of the subjects. The most frequent pathology was found to be actual chronic hand dermatitis which was diagnosed in 38/120 (31.7%) subjects. The clinical pattern was xerotic and desquamative dermatitis in 32/38 (84.2%), while in 6/38 (15.8%) it was vesicular. Patch testing revealed contact sensitization in two painters with hand dermatitis; they reacted respectively to epoxy resin and to formaldehyde, occupationally relevant allergens. *Conclusions:* our data seem to indicate that hand dermatitis is a not uncommon occurrence in visual artists and apparently correlated with the profession.

Key words: artists, occupational skin diseases, chronic hand dermatitis.

Introduzione

Negli ultimi anni, le problematiche mediche degli artisti (danzatori e musicisti in particolare) sono state oggetto di ricerca¹⁻⁷. L'interesse nei confronti dell'argomento è anche testimoniato dalla nascita di alcune associazioni come

Performing Arts Medicine Association⁸ (PAMA), British Association for Performing Arts Medicine⁹ (BAPAM) e Médecine des arts¹⁰ che hanno come scopo primario lo studio e la tutela della salute degli artisti. Tuttavia, la stessa attenzione non è stata rivolta in modo uniforme a tutte le figure professionali del mondo dell'arte.

Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Patologia sistematica, Università di Napoli Federico II.
Dr. Cataldo Patruno, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Università di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: cataldopatruno@libero.it).
Il lavoro è stato presentato e premiato al 12° Congresso nazionale della Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA), Stresa, 28-30 giugno 2012.
Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.
Accettato per la pubblicazione il 22 gennaio 2013.

Dawson² nel 2003 ha pubblicato uno studio retrospettivo nel quale sono stati riportati gli articoli pubblicati sull'argomento dal 1997 al 2001. In particolare, sono stati valutati 1.366 articoli dei quali 972 (71,2%) si riferivano ai musicisti, mentre 361 (26,4%) ai danzatori. Tra i lavori analizzati, nessuno era dedicato alle arti figurative (pittura, scultura, grafica, scenografia, fotografia). Inoltre, i rari studi sulle arti figurative esistenti si occupano in particolare di alcuni effetti dannosi dovuti ad esposizione, nell'ambiente lavorativo, a sostanze chimiche od al rumore oppure secondarie all'uso di determinate attrezzature¹. Le patologie più frequentemente riportate negli artisti figurativi (pittori, scultori, sceneggiatori, grafici, fotografi, decoratori, restauratori) sono prevalentemente di carattere respiratorio per inalazione o muscolo-scheletrico (tenosinoviti, miopatie, traumi)⁵. Non vengono, invece, prese in considerazione le patologie cutanee.

Materiali e metodi

Allo scopo di valutare la frequenza e le caratteristiche cliniche delle patologie cutanee di origine occupazionale negli artisti figurativi, è stato condotto uno studio osservazionale da marzo a giugno 2012 presso l'Accademia di Belle Arti di Napoli. È stato somministrato un questionario specifico (figura 1) sia a studenti che a docenti ed effettuate visite dermatologiche a coloro che riferivano manifestazioni cutanee di qualunque natura.

Risultati

Sono stati reclutati 231 soggetti (84 maschi, 147 femmine), con un'età compresa tra i 19 e i 41 anni (età media 22,5 anni), dediti a diverse attività artistiche (tabella I). La categoria più rappresentata era quella degli scenografi (84; 36,4%), seguita da quella dei pittori (48; 20,8%).

Patologie cutanee, pregresse o in atto, sono state riscontrate in 120 (51,9%) dei 231 soggetti (tabella II). In 82 di essi (68,3%) si trattava di manifestazioni non legate all'attività lavorativa. La dermatite cronica delle mani, verosimilmente di origine professionale, era la patologia più frequente interessando 38 (31,7%) individui. La dermatite era presente in tutti i casi al

Tabella I - Attività praticata dai 231 soggetti intervistati.

Attività	No.	%
Scenografia	84	36,4
Pittura	48	20,8
Grafica	32	13,8
Scultura	21	9,1
Fotografia	19	8,3
Restauro	16	6,9
Decorazione	7	3
Conservazione	4	1,7
Totale	231	100

Tabella II - Patologie cutanee nei 120 soggetti con problemi di natura dermatologica.

Patologie cutanee	No.	%
Dermatite cronica delle mani	38	31,7
Acne	28	23,4
Dermatite seborroica	9	7,5
Dermatomicosi	7	5,8
Orticaria	7	5,8
Verruche	6	5,0
Dermatite da contatto	4	3,4
Pitiriasi rosea	4	3,4
Pitiriasi versicolore	3	2,5
Dermatite atopica	3	2,5
Follicolite	3	2,5
Psoriasi	3	2,5
Defluviu	1	0,8
Dermatite polimorfa solare	1	0,8
Herpes zoster	1	0,8
Mollusco contagioso	1	0,8
Vitiligine	1	0,8
Totale	120	100

momento dell'osservazione e l'andamento era quello della dermatite cronico-ricidivante¹¹. In 32 (84,2%) l'aspetto clinico prevalente era quello della dermatite xerotico-desquamativa, mentre in 6 (15,8%) era quello della dermatite vescicolare.

Le figure professionali colpite dalla dermatite delle mani erano gli scultori (10/21; 47,6%), i pittori (10/48; 20,8%), i restauratori (3/16; 18,7%), i fotografi (3/19; 15,8%), i grafici (5/32; 15,6%), i decoratori (1/7; 14,3%), gli scenografi (6/84; 7,1%). I 38 pazienti con eczema delle mani sono stati sottoposti a patch test con la serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale): 2 (5,3%) risultavano positivi. Si trattava di 2 pittori che reagivano rispettivamente a resina epossidica e formaldeide, sostanze riportate per essere contenute in alcuni materiali utilizzati^{12,13}. In tali casi è stata pertanto posta diagnosi di dermatite allergica da contatto professionale.

Sesso: M F Et ..... Residenza.....

Indirizzo scelto: pittura scultura grafica decorazione scenografia restauro
 conservazione altro

Quante ore alla settimana ti eserciti? <7 h tra 7-21 h >21 h

Da quanto tempo hai cominciato? Anni..... Mesi.....

Sei affetto da qualche patologia cutanea? SÌ No

Quale?.....

La diagnosi   stata posta da un dermatologo? SÌ No

L'attivit  pratica che svolgi peggiora la malattia? SÌ No

La malattia influenza la tua attivit  pratica? SÌ No

Soffri di patologie cutanee o di altre manifestazioni legate alla tua disciplina? SÌ No

Quali?.....

La diagnosi   stata posta da un dermatologo? SÌ No

Le lesioni cutanee influenzano la tua attivit  pratica? SÌ No

Hai mai eseguito prove allergiche per la diagnosi della dermatite da contatto (patch test)? SÌ No

Se sÌ, quando?.....

Se sÌ, quali sono stati i risultati?.....

La sostanza risultata positiva potrebbe essere contenuta in alcuni dei materiali che utilizzi? SÌ No

Figura 1 - Questionario somministrato.

Discussione

I nostri dati sembrano evidenziare una frequenza di patologie cutanee non professionali negli artisti figurativi non dissimile rispetto a quella riscontrabile nella popolazione generale. In particolare, l'acne   risultata essere la pi  frequente, probabilmente per la giovane et  media (22,5 anni) del campione esaminato. D'altra parte, la dermatite cronica delle mani di verosimile origine professionale   risultata essere presente, al momento dell'osservazione, nel 31,7% dei 120 soggetti con patologie cutanee attuali o pregresse e, prendendo in considerazione l'insieme dei 231 soggetti esaminati, nel 16,5% di questi, una frequenza sensibilmente maggiore rispetto a quella riportata nella popolazione generale (10% circa)¹¹. Le categorie pi  a rischio sembrano essere, verosimilmente per gli specifici contatti quotidiani, gli scultori e i pittori. Si tratta per lo pi  di forme xeroticodesquamative, diagnosticabili come dermatite da contatto irritante; la sensibilizzazione allergica da contatto per sostanze presenti nell'ambiente lavorativo   stata riscontrata nel 5,3% dei soggetti con dermatite delle mani.

Una patologia cutanea strettamente correlata all'attivit  lavorativa in un artista figurativo pu  avere importanti risvolti sulla carriera professionale in quanto pu  rappresentare un importante ostacolo allo svolgimento dell'attivit . Per tale motivo, mutuando quanto riportato da Manchester⁴ a proposito dei musicisti,   da

rimarcare che la conoscenza di tali patologie   estremamente importante, anche per le opportune strategie di prevenzione.

Ringraziamenti: si ringrazia la Prof.ssa Giovanna Cassese, Direttore dell'Accademia di Belle Arti di Napoli, per la collaborazione.

Bibliografia

1. Duvall K, Hinkamp D. Health hazards in the arts: state of the art. *Occup Med* 2001; 16: 535.
2. Dawson WJ. The bibliography of performing arts medicine: a five-year retrospective review. *Med Probl Perform Art* 2003; 18: 27.
3. Bronner S, Ojofeitimi S, Mayers L. Comprehensive surveillance of dance injuries. A proposal for uniform reporting guidelines for professional companies. *J Dance Med Sci* 2006; 10: 69.
4. Manchester RA. Toward better prevention of injuries among performing artists. *Med Probl Perform Art* 2006; 21: 1.
5. Ledoux E, Clouthier E, Ouellet F, et al. Occupational risks in the performing arts. Studies and research projects. Institut de recherche Robert-Sauv  en santé et en sécurité du travail, Report R-607, march 2009.
6. Patrino C, Ayala F, Cimmino G, et al. Vibratory angioedema in a saxophonist. *Dermatitis*. 2009; 20: 346.
7. Mariano M, Patrino C, Lembo S, et al. Contact cheilitis in a saxophonist. *Dermatitis*. 2010; 21: 119.
8. Performing Arts Medicine Association, www.artsmed.com.
9. British Association for Performing Arts Medicine, www.bapam.org.uk.
10. Médecine des arts, www.medecine-des-arts.com.
11. Molin S, Diepgen TL, Ruzika T, et al. Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice. *Clin Exper Dermatol* 2011; M36: 595.
12. Pala M, Ugolini D, Ceppi M, et al. Occupational exposure to formaldehyde and biological monitoring of Research Institute workers. *Cancer Detect Prev* 2008; 32: 121.
13. Tang L, Whalen J, Schutte G, et al. Stimuli-responsive epoxy coatings. *ACS Appl Mater Interfaces* 2009; 1: 688.

Dermatite allergica da contatto con tinosorb M®

Caterina Foti, Paolo Romita, Luciana Fiordalisi, Annarita Antelmi, Luigi Davide Ranieri, Pietro Verni e Domenico Bonamonte

Riassunto. Nonostante il largo e crescente utilizzo di schermanti solari, tali prodotti causano solo raramente dermatite e fotodermatite allergica da contatto. Riportiamo un caso di dermatite allergica da contatto con uno schermante solare contenente tinosorb M®, composto utilizzato come filtro solare in numerosi prodotti destinati alla fotoprotezione ed alla cura del corpo. Sebbene sia considerato come ben tollerato, negli ultimi anni sono state segnalate alcune reazioni avverse a tinosorb M®. L'allergene responsabile di tali reazioni può essere sia il composto attivo, ovvero il metilene-*bis*-benzotriazolil-tetrametilbutilfenolo, che il decil glucoside, una molecola surfattante aggiunta per conferire stabilità al composto. Per tale motivo è stata introdotta sul mercato una nuova versione di tinosorb (M-PGL)® priva di glucosidi.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, fotodermatite allergica da contatto, metilene-*bis*-benzotriazolil-tetrametilbutilfenolo, decil glucoside, schermanti solari, tinosorb M®.

Summary. *Allergic contact dermatitis to tinosorb M®.* Although sunscreens are widely used by an increasing number of people, they rarely cause adverse reactions such as allergic and photoallergic contact dermatitis. Benzophenone and octocrylene are the sun filters that most commonly cause allergic reactions, however other filters may sometimes play a role as sensitizers. We report a case of an allergic contact dermatitis to tinosorb M®, an organic compound with physical and chemical sun filter features. It contains methylene *bis*-benzotriazolyl-tetramethylbutylphenol (its active component), water, propylene glycol, xanthan gum and decyl glucoside. This latter is a surfactant that is added to stabilize the compound. Commonly well-tolerated, tinosorb M® has been recently described as sensitizer. It may cause allergic and photoallergic contact dermatitis caused by the filter itself or by decyl glucoside. Due to such sensitizing properties, and to the cross-reactivity of decyl glucoside with other glucosides present in several cosmetics, recently a new kind of tinosorb M glucoside-free has been introduced to the market.

Key words: allergic contact dermatitis, allergic photocontact dermatitis, methylene *bis*-benzotriazolyl-tetramethylbutylphenol, decyl glucoside, sunscreens, tinosorb M®.

Introduzione

La dermatite allergica da contatto (DAC) e la fotodermatite allergica da contatto (FDAC) con filtri solari sono due quadri clinici piuttosto rari, nonostante l'ampio utilizzo di tali prodotti da parte della popolazione generale¹. Riportiamo un caso di DAC con schermante solare contenente metilene-*bis*-benzotriazolil-tetrametilbutilfenolo (tinosorb M®), composto largamente utilizzato all'interno di schermanti solari e cosmetici.

Caso clinico

Un uomo di 66 anni, non atopico, in buone condizioni di salute, è giunto alla nostra osservazione

per la comparsa di lesioni eritemato-vescico-squamocrostose, intensamente pruriginose, a livello di volto, collo e regione pettorale. Il paziente riferiva che tali manifestazioni erano insorte successivamente all'applicazione ripetuta, per circa un mese, di uno schermante solare (Photoderm AR® SPF 50+ UVA33, Bioderma s.r.l, Milano, Italia), e che la sintomatologia tendeva ad aggravarsi a seguito dell'uso di tale prodotto. Si consigliava l'immediata sospensione dell'applicazione del prodotto e si prescriveva un trattamento con corticosteroidi topico (betametasona benzoato) e antistaminico orale (levocetirizina) che portava ad una veloce risoluzione del quadro.

A distanza di circa 3 mesi dalla guarigione, si avviava il paziente alle indagini allergodermatologiche.

Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Scienze biomediche e Oncologia umana, Università di Bari.

Prof. Caterina Foti, Sezione di Dermatologia, Università di Bari, Policlinico, piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (e-mail: caterina.foti@dermatologia.uniba.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 24 dicembre 2012.

gnostiche. Sono stati eseguiti: a) test epicutanei con serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale), con serie “cosmetici” integrativa utilizzata nel nostro ambulatorio (contenente glicole propilenico); b) fotopatch test con la “European Photopatch Baseline Series” (Chemotecnique diagnostics, Vellinge, Svezia); c) test epicutaneo e fotopatch test con lo schermante solare Bioderma Photoderm AR®, come tale, fornitoci dal paziente.

L'apparato testante utilizzato era costituito da Al-test® (Imeco Ab, Södertälje, Svezia); la lettura è stata eseguita dopo 2, 4, e 7 giorni (G2, G4, G7), secondo i criteri dell'International Contact Dermatitis Research Group. I test epicutanei evidenziavano una reazione positiva (++) a 72 e 96 h per Bioderma Photoderm AR® crema e per tinosorb M®, filtro solare, peraltro, contenuto nel suddetto prodotto. I fotopatch test risultavano negativi. Test epicutanei e fotopatch test con Bioderma Photoderm AR® crema venivano anche eseguiti su 5 soggetti sani con esito negativo. In base ai risultati di tali analisi si formulava diagnosi di DAC con tinosorb M®.

Discussione

Tinosorb M® o metilene-*bis*-benzotriazolil-tetrametilbutilfenolo (CAS 103597-45-1) è un composto organico in sospensione acquosa al 50%, nella quale sono pure presenti glicole propilenico, xanthan gum, acqua e decil glucoside. La caratteristica di tinosorb M® è di possedere una natura ibrida, a metà fra il filtro chimico e quello fisico, poiché assorbe la radiazione solare (sia UVA che UVB nel range dei 300-400 nm) oltre a rifletterla e disperderla. Dato il suo alto peso molecolare (MN 650), penetra poco attraverso la cute ed è, inoltre, efficace nel prevenire la degradazione di altri filtri solari meno stabili che vengono associati ad esso.

Descritto come un composto sicuro e ben tollerato, è utilizzato all'interno di numerosi schermanti solari e cosmetici. Ciò nonostante, negli ultimi anni sono stati segnalati alcuni casi di FDAC e DAC con tinosorb M® provocati sia da metilene-*bis*-benzotriazolil-tetrametilbutilfenolo che da decil glucoside²⁻⁹. Nella maggior parte dei casi la DAC con tinosorb M® è riconducibile al decil glucoside^{2-5,7}, un composto ad azione surfattante e stabilizzante, non ionico, derivato vegetale, biodegradabile, che è solitamente descritto come ben tollerato, non allergizzante e pertanto larga-

mente utilizzato in diversi prodotti cosmetici e per pelli sensibili.

Uno studio condotto da Andrade *et al*⁷ rilevava un caso di co-sensibilizzazione a metilene-*bis*-benzotriazolil-tetrametilbutilfenolo e decil glucoside, nonché ad altri glucosidi (miristil-, cocco-, lauril-, arachidil-, cetearil- e xilitil-glucoside). Gli autori suggerivano come decil glucoside appartenga ad una classe di molecole glucosidiche affini tra loro per struttura chimica e capaci di provocare reattività crociata. In un altro lavoro pubblicato da O'Connell *et al*⁸, si suggerisce come reazioni positive a test epicutanei con tinosorb M® possano non essere dovute metilene-*bis*-benzotriazolil-tetrametilbutilfenolo, bensì a decil glucoside, vero e proprio allergene nascosto. Di recente, è stata introdotta sul mercato una nuova versione di tinosorb M® priva di glucosidi (tinosorb M-PGL®) che dovrebbe risultare maggiormente tollerata.

Conclusioni

Il nostro caso, oltre ad estendere il numero di casi di DAC con tinosorb M®, dimostra l'importanza dell'esecuzione di indagini allergodiagnostiche in caso di reazioni avverse a schermanti solari. L'individuazione dell'allergene responsabile è di primaria importanza per la sicurezza del paziente. Infatti, i filtri solari non sono presenti esclusivamente negli schermanti solari, ma sono bensì sempre più diffusi anche in una vasta gamma di cosmetici per la cura del corpo.

Bibliografia

1. Shaw T, Simpson B, Wilson B, et al. True photoallergy to sunscreens is rare despite popular belief. *Dermatitis* 2010; 21: 185.
2. Blondeel A. Contact allergy to the mild surfactant decyl glucoside. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 304.
3. Goossens A, Decraene T, Platteaux N, et al. Glucosides as unexpected allergens in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 164.
4. Horn HR, Murray C, Aldridge RD. Contact allergy to decyl glucoside. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 227.
5. Andersen KE, Goossens A. Decyl glucoside contact allergy from a sunscreen product. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 349.
6. González-Pérez R, Trébol I, Garcia-Río I, et al. Allergic contact dermatitis from methylene-*bis*-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (tinosorb M®). *Contact Dermatitis* 2007; 56: 121.
7. Andrade P, Gonçalo M, Figueiredo A. Allergic contact dermatitis to decyl glucoside in tinosorb M®. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 119.
8. O'Connell M, Kirk S, Wilkinson MS. Allergic contact dermatitis caused by tinosorb M®. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 43.
9. The European Multicentre Photopatch Test Study (EM-CPPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1002.

Dermatite eczematosa in sede di inoculo di enoxaparina sodica: proposta di un protocollo di studio

Francesca Raponi, Marta Tramontana e Luca Stingeni

Riassunto. Gli Autori descrivono il caso di una donna di 56 anni che ha presentato chiazze eczematose localizzate all'addome nelle sedi d'inoculo sottocutaneo di enoxaparina sodica, un'eparina frazionata a basso peso molecolare. Tale terapia, introdotta per tromboflebite recidivante della gamba destra, era stata somministrata in altre 2 occasioni nel corso degli ultimi 5 anni. I test cutanei allergodiagnostici hanno confermato il ruolo eziologico di enoxaparina sodica e evidenziato cross-reazioni a nadroparina calcica (un'altra eparina a basso molecolare) e eparina calcica (eparina non frazionata). Il test di scatenamento con fondaparinux, eparina frazionata a bassissimo peso molecolare, è risultato negativo. Viene presentato e discusso il protocollo diagnostico da noi adottato per le reazioni d'ipersensibilità a eparine, al fine di precisare il ruolo causale dell'eparina incriminata e di individuare le potenziali reazioni crociate e, soprattutto, le eparine alternative.

Parole chiave: enoxaparina sodica, eparine, ipersensibilità cellulomediata, reazioni crociate, test cutanei allergodiagnostici, test di scatenamento.

Summary. *Eczematous dermatitis induced by enoxaparin sodium and located at injection sites: proposal of diagnostic protocol.* The Authors describe a case of a 56-year-old woman who presented eczematous patches in the abdomen, in the sites of subcutaneous injection of enoxaparin sodium (fractionated heparin with low molecular weight). This therapy, introduced for recurrent thrombophlebitis of the right leg, was administered twice over the last 5 years. Skin allergodiagnostic tests confirmed the etiologic role of enoxaparin sodium and showed cross-reactions to nadroparin calcium (fractionated heparin with low molecular weight) and heparin calcium (unfractionated heparin). The challenge test with fondaparinux, fractionated heparin with very low molecular weight, was negative. We report and discuss the diagnostic protocol used by us for hypersensitivity reactions to heparins in order to clarify the causal role of offending heparin and to identify potential cross-reactions and, above all, alternative heparins.

Key words: enoxaparin sodium, heparins, cell-mediated hypersensitivity, cross-reactions, allergodiagnostic skin tests, challenge test.

Introduzione

Le eparine (E) rappresentano una classe di farmaci ampiamente utilizzata nella pratica clinica da oltre 7 decenni per la prevenzione e la terapia di patologie tromboemboliche¹. E' ben noto che il loro impiego clinico non è scevro di effetti collaterali, tra i quali quelli ematologici (emorragia, trombocitopenia), cutanei (telogen effluvium, alopecia, lipodistrofia, calcinosi cutanea) ed extracutanei (incremento delle transaminasi, osteoporosi)². Nel corso degli ultimi 20 anni, tuttavia, sono andate crescendo le segnalazioni di reazioni

avverse a E, a patogenesi immunomediata e a estrinsecazione clinica più frequentemente eczematosa, raramente orticarioide e per lo più localizzate nel sito d'inoculo sottocutaneo³.

Prendendo spunto da un caso di recente osservazione di sensibilizzazione cellulomediata a enoxapaina sodica (ES), gli Autori illustrano, sulla scorta dei dati della letteratura e della esperienza personale, il percorso diagnostico effettuato; questo ha consentito di precisare il ruolo eziologico dell'E incriminata, di individuare le reazioni crociate, nonché di suggerire valide alternative terapeutiche.

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, Azienda ospedaliero-universitaria, Sant'Andrea delle Fratte, 06156 Perugia (e-mail: luca.stingeni@med.unipg.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 22 aprile 2013.

Caso clinico

Una donna di 56 anni, affetta da cardiopatia ischemico-ipertensiva, diabete mellito tipo 2, bronchite cronica ostruttiva e obesità grave, è giunta alla nostra osservazione per dermatite in chiazze più che nummulari eritemato-edemato-microvescicolari, squamo-crostose, più che nummulari, pruriginose, insorte dopo 7 giorni di terapia con ES e confinate ai quadranti addominali nelle sedi d'inoculo sottocutaneo (figura 1). Il farmaco era stato somministrato per tromboflebite superficiale della gamba destra. All'anamnesi patologica prossima emergeva che ES era stata precedentemente impiegata e ben tollerata altre 2 volte nell'arco degli ultimi 5 anni, sempre per tromboflebite degli arti inferiori. La sintomatologia regrediva in 10 giorni con la sospensione della terapia e l'impiego di betametasona dipropionato.

Sulla base delle correlazioni clinico-anamnestiche da noi recentemente proposte⁴, la rea-



Figura 1 - Chiazza eritemato-edemato-microvescicolare, pruriginosa, nella sede di inoculo sottocutaneo di enoxaparina sodica.

zione avversa a ES della nostra paziente poteva essere considerata come "molto probabile". A distanza di circa 3 mesi dalla risoluzione della sintomatologia cutanea, dopo acquisizione di consenso informato e scritto, la paziente è stata sottoposta ai test cutanei allergodiagnostici (TCA) utilizzando le E mostrate nella tabella I. La lettura dei patch test sono state effettuate a 48, 72 e 96 ore. In caso di negatività, si è eseguito il prick test e, se anche questo ultimo negativo, il test intradermico. Per questi ultimi 2 test erano previste letture a 20 minuti, 24 e 48 ore. Tutti i TCA sono stati effettuati impiegando E come tali.

Sono state osservate reazioni positive al patch test con ES a 48 ore e con nadroparina calcica a 96 ore. Il prick test è risultato sempre negativo, mentre il test intradermico era positivo a eparina calcica per la comparsa di reazione eczematosa a 48 ore dalla sua esecuzione.

La paziente è stata successivamente sottoposta a test di tolleranza con fondaparinux. Allo scopo sono state somministrate dosi progressivamente crescenti del composto fino al raggiungimento della singola dose terapeutica (2,5 mg). In particolare, sono stati inoculati, nella medesima sede e a intervalli di 30 minuti, 0,05, 0,15 e 0,3 ml della soluzione (2,5 mg in 0,5 mg). Il test, valutato a 24, 48, 72 e 96 ore, ha dato esito negativo.

Discussione

Le E sono molecole costituite da polimeri di glicosamminoglicani con peso molecolare (PM) compreso tra 15 e 30 Kda; appartengono alla categoria dei farmaci anticoagulanti e trovano impiego clinico nella prevenzione e nella tera-

Tabella I - Serie "eparine": test cutanei allergodiagnostici.

	Patch test* (ct)	Prick test* (ct)	Test intradermico* (ct)
<i>Eparine non frazionate</i>			
Eparina calcica (12.500 UI/0,5 ml)	---	---	+++
Eparina sodica (500 UI/2ml)	---	---	---
<i>Eparine frazionate a basso peso molecolare</i>			
Enoxaparina sodica (4.000 UI/0,4 ml)	+++	NE	NE
Nadroparina calcica (4.000 UI/0,4 ml)	++	NE	NE
Dalteparina sodica (5.000 UI/0,2 ml)	---	---	---
<i>Eparine frazionate a bassissimo peso molecolare</i>			
Fondaparinux (2,5 mg/0,5 ml)	---	---	---

* Letture eseguite a 20 minuti, 48 e 72 ore; NE: non effettuato.

pia delle patologie di natura tromboembolica. La loro attività si esplica incrementando la velocità del processo di legame dell'antitrombina III alla trombina e a altri fattori coagulativi (IXa e Xa), inattivandoli⁵. Da un punto di vista strutturale e in rapporto al peso molecolare, le E vengono suddivise in 3 classi⁶: non frazionate (eparina calcica e eparina sodica); frazionate a basso peso molecolare (ES, nadroparina calcica, dalteparina sodica, bemiparina, reviparina, parnaparina); frazionate a bassissimo peso molecolare (fondaparinux). Per la loro maggiore biodisponibilità dopo inoculo sottocutaneo e per la loro maggiore emivita con conseguente minore frequenza di somministrazione, le E frazionate sono quelle più largamente impiegate nella pratica clinica.

Le E possono essere responsabili di reazioni avverse per lo più immunomediata, sia nel sito di inoculo, sia di tipo generalizzato. Tra le prime, lesioni eritemato-edematose, eczematiformi e necrotiche; tra le seconde, eruzioni esantematiche maculo-papulose, drug reaction eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), sindrome di Lyell, sindrome del babbuino, pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), pemfigoide bolloso, dermatosi bollosa emorragica, prurito, orticaria, congiuntivite, asma bronchiale, anafilassi, trombocitopenia, vasculite leucocitoclasica superficiale e ad IgA². La reale frequenza delle reazioni avverse cutaneo-mucose indotte da eparina è piuttosto controversa, ma sembra oscillare tra l'1 e il 7,5% dei pazienti trattati⁷. Meno controverso è il più frequente riscontro di reazioni di ipersensibilità ad E in soggetti di sesso femminile, con elevato indice di massa corporea e in terapia eparinica prolungata e/o ripetuta⁷. Tutti questi fattori di rischio sono risultati essere presenti nella nostra paziente.

Il protocollo diagnostico seguito nella nostra paziente, in considerazione della morfologia eczematosa delle lesioni e della localizzazione delle stesse nella sede di inoculo di ES, prevedeva l'impiego di E ct. Nei rari casi di reazione avversa generalizzata e/o di tipo reaginico, è prevista l'esecuzione di prick test e test intradermico utilizzando E a concentrazione progressivamente crescente (1:1.000, 1:100, 1:10, 1:1).

Nel caso da noi descritto sono state riscontrate reazioni positive, oltre che a ES, a nadroparina calcica e eparina calcica, rispettivamente al patch test e al test intradermico. Entrambe le reazioni sono state interpretate come crociate in quanto tali E non erano state mai somministrate nella nostra paziente. Il dato è in accordo con i dati della letteratura che, pur derivanti da segnalazioni aneddotiche, documentano che la sensibilizzazione cellulomediata a E è caratterizzata da frequente riscontro di reazioni crociate³, soprattutto tra E con alto peso molecolare, ovvero quelle non frazionate⁸. Il riscontro di reazioni crociate a E non frazionate e frazionate a basso peso molecolare, al pari di quanto già segnalato da altri⁷, rende difficoltosa l'individuazione di alternative terapeutiche. A tal fine riteniamo indispensabile inserire nel pannello dei TCA anche fondaparinux, E a bassissimo peso molecolare, quasi sempre ben tollerata anche in pazienti con reazioni positive multiple a E^{9,10}. Nel caso da noi descritto tale composto, negativo ai TCA, è risultato ben tollerato al test di tolleranza. Questo ultimo, gold standard della diagnosi nelle reazioni avverse a farmaci, dovrebbe essere effettuato a nostro parere frazionando la dose terapeutica in 3 somministrazioni con dosaggio progressivamente crescente, secondo la standardizzazione illustrata nella

Tabella II - Test di scatenamento con eparine.

	1° inoculo (ml) (1/10)	2° inoculo (ml) (3/10)	3° inoculo (ml) (6/10)
<i>Eparine non frazionate</i>			
Eparina calcica (12.500 UI/0,5 ml)*	0,05	0,15	0,3
Eparina sodica (500 UI/2ml)* ^o	0,2	0,60	1,2
<i>Eparine frazionate a basso peso molecolare</i>			
Enoxaparina sodica (4.000 UI/0,4 ml)*	0,04	0,12	0,24
Nadroparina calcica (4.000 UI/0,4 ml)*	0,05	0,15	0,2
Dalteparina sodica (5.000 UI/0,2 ml)*	0,02	0,06	0,12
<i>Eparine frazionate a bassissimo peso molecolare</i>			
Fondaparinux (2,5 mg/0,5 ml)*	0,05	0,15	0,3

*Inoculo sottocutaneo ogni 30 minuti nella medesima sede; ^o infusione endovenosa ogni 30 minuti.

tabella II, e eseguendo gli inoculi nello stesso punto al fine di raggiungere nella medesima sede la singola dose terapeutica. La scelta del composto da saggiare, infine, dovrebbe essere effettuata non solo sulla base della negatività dei TCA alla singola E ma anche sulla base dell'assenza di reazioni positive ai TCA a E appartenenti allo stesso raggruppamento.

Bibliografia

1. Craaford C. Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1937; 79: 407.
2. Maldonado Cid P, Alondo de Celada RM, Noguera Morel L, et al. Cutaneous adverse events associated with heparin. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 707.
3. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, et al. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006; 61: 1432.
4. Lisi P, Stingeni L. Utilità delle correlazioni clinico-anamnestiche nella diagnosi delle reazioni avverse a farmaci. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2010; 64: 32.
5. Loke C, Ali SS, Johari V. Pharmacology of anticoagulants. *Dis Mon* 2012; 58: 424.
6. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005; 105: 453.
7. Weberschock T, Meister AC, Bohrt K, et al. The risk for cross-reactions after a cutaneous delayed-type hypersensitivity reaction to heparin preparations is independent of their molecular weight: a systematic review. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 187.
8. Ludwig RJ, Schindewolf M, Alban S, et al. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1265.
9. Jappe U, Juschka U, Kuner N, et al. Fondaparinux: a suitable alternative in cases of delayed-type allergy to heparins and semisynthetic heparinoids? A study of 7 cases. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 67.
10. Colagiovanni A, Rizzi A, Buonomo A, et al. Delayed hypersensitivity to heparin in a patient with cancer: fondaparinux may be safe but needs to be tested. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 107.

Cute e ambiente (a cura di Domenico Bonamonte)

Prodotti solari: fotoprotezione e fotostabilità

Domenico Bonamonte¹, Caterina Foti¹, Pietro Verni¹, Michelangelo Vestita¹, Nicola Leonetti², Luigi Rigano³ e Gianni Angelini¹

Introduzione

Le radiazioni ultraviolette (UV) rappresentano, come è noto, una delle maggiori cause di fotoinvecchiamento e fotocarcinogenesi. A quest'ultimo riguardo, le lunghezze d'onda più corte e più ricche di energia dello spettro solare che raggiungono la superficie terrestre, cioè gli UVB (290-320 nm) assorbiti nell'epidermide e nel derma superficiale, elicitano i carcinomi cutanei basocellulare e squamocellulare (NMSC: Non-Melanoma Skin Cancer)¹⁻³. Lo spettro solare, tuttavia, è dominato dalle radiazioni UVA (320-400 nm), le quali, sebbene meno energetiche delle UVB, guadagnando il derma profondo hanno verosimilmente un considerevole ruolo negli effetti deleteri cutanei. Di recente, infatti, si focalizza sempre più l'attenzione sulle radiazioni UVA quali fattori eziologici del melanoma, come risulta da studi condotti su modelli animali^{4,5} e da ricerche epidemiologiche nell'uomo⁶. Al riguardo, un recente studio condotto *in vitro* ha valutato il danno cellulare di melanociti e cheratinociti umani dopo esposizione a UVA e UVB⁷. In sintesi, è stato dimostrato che gli UVA inducono un alterato bilanciamento ossidoriduttivo con conseguente danno sulla membrana cellulare, sul ciclo cellulare e sull'indice di apoptosi, sia nei riguardi dei melanociti che dei cheratinociti. Gli UVB, invece, determinano le stesse risposte sui cheratinociti, ma non

sui melanociti. Questi ultimi, quindi, appaiono molto più resistenti agli UVB e non manifestano danno ossidativo; solo l'indice di apoptosi aumenta, probabilmente per un danno diretto del DNA (il cui spettro di assorbimento è nell'ambito degli UVB). Il fatto che i melanociti dimostrino di essere più sensibili agli UVA che agli UVB supporta la tesi del ruolo degli UVA nell'induzione del melanoma. Questi dati tuttavia andrebbero confermati *in vivo*, tenuto conto delle interrelazioni fra i due tipi di cellule.

Fotoprotezione e UVA

In base a quanto sopra detto circa le potenzialità carcinogene degli UVA, appare ovvia, e ad un tempo mandatoria, la necessità di un'adeguata fotoprotezione nei confronti delle stesse radiazioni.

Il fattore di protezione solare (SPF: Sun Protection Factor), riportato in etichetta sui prodotti solari, ha un "endpoint" biologico nell'eritema da UV, e cioè è un indicatore della protezione nei confronti del "sunburn", confinato nell'ambito degli UVB ed in parte delle lunghezze d'onda corte degli UVA (UVA2: 320-340 nm)⁸⁻¹⁰. Così come determinato in vivo secondo il metodo Colipa su volontari sani con fototipo I, II e III, quindi, SPF non dà informazioni circa la fotoprotezione dalle lunghezze d'onda lunghe degli UVA (UVA1: 340-400 nm)¹¹. Al fine di una prevenzione completa, la Commissione Europea ha raccomandato (2006/647/EC)

la realizzazione di prodotti con protezione UV a più ampio spettro ed in particolare un rapporto 3 a 1 tra SPF (essenzialmente UVB) e fattore di protezione UVA (UVA-PF: Protection Factor). Il risultato è stato che la grande maggioranza dei nuovi prodotti solari sul mercato mondiale contiene sia filtri UVB che uno o più filtri UVA.

In Europa i prodotti solari sono considerati cosmetici. I test sulla loro funzionalità, condotti *in vivo* o *in vitro*, determinano quattro indicatori di efficacia: SPF, PF-UVA, rapporto SPF/PF-UVA (che, come già detto, deve essere minore o uguale a 3) e lunghezza d'onda critica (al di sotto della quale il prodotto assorbe il 90% delle radiazioni UV) che deve essere più alta o uguale a 370 nm.

Allo scopo di valutare l'efficacia dei prodotti solari nella prevenzione dei tumori cutanei, un recente studio francese condotto *in vitro* ha preso in esame 11 prodotti del commercio con vari indici di protezione compresi fra 10 e 50+¹². La ricerca ha determinato nuovi parametri: fattore di protezione contro i tumori cutanei diversi dal melanoma (SPF-NMSC), fattore di protezione UVA contro i tumori cutanei diversi dal melanoma (UVA-PF NMSC), indici SPFm e UVA-PFm non calibrati su parametri eritematici o neoplastici, e andamento della trasmittanza in funzione delle diverse lunghezze d'onda comprese nel range UVB, UVA2 e UVA1. Questi valori sono stati poi confrontati con quelli calcolati secondo gli indici conven-

¹Dipartimento di Scienze biomediche ed Oncologia umana, Sezione di Dermatologia, Università degli studi di Bari "Aldo Moro"; ²Studio L. Rigano, Milano; ³Institute of Skin Product and Evaluation (ISPE), Milano.
Prof. Domenico Bonamonte, Clinica dermatologica, Policlinico, piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (e-mail: domenico.bonamonte@uniba.it).
Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.
Accettato per la pubblicazione il 4 gennaio 2013.

zionali. Lo studio ha confermato che tutti i prodotti erano conformi alle linee guida COLIPA 2006 relativamente ai valori di protezione UVB. SPF-NMSC era pari o quasi sempre superiore a SPF, a indicare che l'indice di protezione solare attualmente riportato in etichetta è sicuro e conforme con la protezione sia dall'eritema che dai tumori cutanei. I valori UVA-PF NMSC, invece, sono risultati inferiori a quelli calcolati per UVA-PF; ciò significherebbe che la protezione dagli UVA è sovrastimata rispetto a quella reale fornita dai prodotti in questo intervallo dello spettro di lunghezza d'onda. Poiché nel determinismo dei tumori cutanei sono coinvolti sia gli UVB che gli UVA, gli autori auspicano che accanto agli indici convenzionali venga utilizzato anche il parametro UVA-SPF NMSC.

Fotostabilità e UVA

Un altro importante problema inerente i prodotti solari è quello della stabilità fotochimica. È stato dimostrato, infatti, che non tutti i filtri, ed in particolare gli UVA, sono sufficientemente fotostabili. In seguito ad esposizione agli UV alcuni di essi cambiano la loro efficacia filtrante, oppure agiscono come fotossidanti mediante formazione di radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno, da soli o in associazione con altre sostanze quando vengono a diretto contatto con la cute (questo è il caso dell'ossido di titanio). I valori alti di SPF implicano una fotoprotezione duratura, che può essere però garantita solo quando i filtri rimangono stabili per tutto il tempo di fotosposizione. Per questi motivi la produzione di prodotti fotostabili è di estrema importanza. Si dà il caso, peraltro, che molti prodotti del commercio non abbiano in etichetta alcun riferimento alla fotostabilità.

In letteratura vi sono molti lavori sulla valutazione della fotostabilità dei singoli filtri o del prodotto finito dopo irradiazione mediante simulatori solari, quali lampade allo xenon o comuni lampade fluorescenti¹³⁻¹⁵. Poche, invece, le ricerche sulla fotostabilità dopo

esposizione dei prodotti solari alla luce naturale del sole^{16, 17}.

Durante la nostra vita "outdoor", infatti, siamo esposti a tutto lo spettro della radiazione solare: UVA, UVB, visibile e raggi infrarossi. E poiché policromatica, l'effetto ultimo della luce solare sulla cute non risulta solo dall'azione delle singole lunghezze d'onda, ma anche dalle interazioni di sinergismo o antagonismo fra le stesse¹⁸. Si tenga conto, infine, del fatto che gli effetti biologici contro i quali è necessario essere protetti sono indotti da tutte le lunghezze d'onda dello spettro solare. Da qui la necessità di verificare la fotostabilità dei filtri dopo esposizione alla luce solare, necessità che ha portato all'introduzione del nuovo metodo di misura del fattore di protezione UVA¹⁹⁻²¹. Quest'ultimo metodo prevede un pre-irraggiamento del prodotto per mezzo di una lampada che riproduce tutto lo spettro solare (SunTest). I tempi di esposizione sono proporzionali al fattore di protezione UVB e pertanto risulteranno più lunghi per fattori di protezione UVB più alti.

In uno studio recente²² sono stati testati 15 prodotti solari in commercio in Europa, tutti con lo stesso SPF 20, ma con una diversa composizione di sostanze fotoattive: 9 formulazioni contenevano filtri UV organici, 5 una combinazione di filtri organici e inorganici, e 1 solo filtri inorganici. I due filtri UV più rappresentati erano etilexil metossicinnamato (in 13 prodotti) e butil metossidibenzoilmetano (in 12 prodotti). Lo scopo della ricerca era quello di valutare l'effettiva fotoprotezione dagli UVA e la stabilità dei diversi prodotti dopo esposizione alla luce solare naturale. I test venivano eseguiti *in vitro* su piastre a superficie ruvida di PMMA (polimetilmetacrilato) su cui erano distribuiti 0,75 mg/cm² del prodotto in esame. Le misure erano eseguite mediante spettrofotometria ed esposizione alla luce solare naturale in condizioni meteorologiche, temporali e geografiche standardizzate. Per la protezione dagli UVA venivano calcolati 4 indici (rapporto UVA/UVB, rapporto UVA-PF/SPF secondo le linee guida della Commissione Europea, rapporto UVA1/UVA2 secondo le linee guida della FDA americana,

sistema nuovo di classificazione Spectral Uniformity Index secondo Diffey). Per la fotostabilità venivano calcolati 3 indici basati sulla spettrofotometria.

I risultati della ricerca hanno messo in evidenza quanto segue. Tutti i 15 prodotti avevano lo stesso SPF indicato sulla confezione, ma emergeva un'ampia varietà di livelli di protezione dagli UVA e soltanto 3 di essi dimostravano adeguata protezione dagli UVA secondo i 4 indici sopraindicati. Per quel che riguarda la fotostabilità, solo 8 prodotti risultavano stabili all'esposizione alle radiazioni UV in tutto il loro range. Questi prodotti peraltro erano tra quelli con migliore funzione protettiva nei confronti degli UVA. I rimanenti 7 prodotti mostravano fotoinstabilità in alcune lunghezze d'onda UV.

Questi risultati enfatizzano l'importanza dell'applicazione della nuova metodica di valutazione della fotostabilità al fine di ottenere un'efficacia ad ampio spettro nei prodotti solari. Sono auspicabili quindi regole ben precise dettate dalle autorità Europee competenti, dal momento che ad oggi le indicazioni emesse dalla Commissione Europea sono solo delle "Raccomandazioni", senza valore impositivo.

Una ricerca italiana²³ sulla fotoprotezione dagli UVA e sulla fotostabilità *in vitro* di 25 prodotti, ha evidenziato che sul nostro mercato ci sono prodotti di elevata qualità per quanto riguarda la lunghezza d'onda critica e la protezione dagli UVA. Alcuni di essi, tuttavia, si sono dimostrati fotoinstabili, in particolare nel range degli UVA. Questo studio ha inoltre evidenziato per la prima volta che anche l'irradiazione infrarossa può indurre fotoinstabilità.

Conclusioni

In accordo con vari autori^{23,24}, quindi, è necessario migliorare la valutazione dell'efficacia dei prodotti solari mediante apposita normativa e una rigida applicazione delle metodiche di valutazione. Questo può portare ad una più diretta corrispondenza fra quello che viene riportato in etichetta e il vero valore protettivo del prodotto.

Summary. *Sunscreens: photoprotection and photostability.* Ultraviolet (UV) radiation is an etiologic cause for non-melanoma skin cancer (basalcell carcinoma and squamouscell carcinoma) and malignant melanoma, but the spectral range promoting the tumor induction is still to be explained. It follows that it is mandatory the complete photoprotection from sunscreens towards the whole UV range. In the European Union, sunscreens are tested on their effectiveness by means of 4 indicators: SPF (Sun Protection Factor), UVA-PF (Protection Factor), SPF/PF-UVA ratio, and critical wave length. However, SPF can confirm that sunscreen products protect us from sunburn under good condition of use. In order to achieve a whole protection, instead, it is also interesting to calculate other indicators to assess protection against non-melanoma skin cancers and to quantify the effectiveness of the product against UVA1 and UVA2. Photostability of sunscreens represents a further significant problem concerning photoprotection. It has been clearly demonstrated that not all UVA and UVB absorbers are sufficiently photostable. Within UV exposure, in fact, some of them may change spectral performance. High SPF value implies the long-lasting photoprotection, but this is only guaranteed when UV filters remain stable throughout the entire period of sun exposure. Thus, the production of photostable products is extremely important. But, most sunscreens on the market do not have a photostability label. Therefore, there is a need for a global uniform claim on UV photoprotection.

Key words: sunscreens, UV radiation, photoprotection, photostability, sun protection factor, photocarcinogenesis.

Bibliografia

- de Grujil FR. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer* 1999; 35: 2003.
- Kullavanijaya P, Lim H W. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 937.
- Bonamonte D, Foti C, Lionetti N, et al. Fotoprotezione: nuovi confini. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 10.
- Setlow RB, Grist E, Thompson K, et al. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6666.
- Ley RD. Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. *Cancer Res* 1997; 57: 3682.
- Moan J, Dahlback A, Setlow RB. Epidermological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. *Photochem Photobiol* 1999; 70: 243.
- Larsson P, Andersson E, Johansson U, et al. Ultraviolet A and B affect human melanocytes and keratinocytes differently. A study of oxidative alterations and apoptosis. *Exp Dermatol* 2005; 14: 117.
- Diffey BL, Tanner PR, Matts PJ, et al. In vitro assessment of the broad spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1024.
- EC 2006. European Commission Recommendation on the efficacy of sunscreen products and the claims relating thereto. 2006/647/EC. OJ L 265, 26.9.2006: 39.
- Stanfield J, Osterwalder U, Herzog B. In vitro measurements of sunscreen protection. *Photochem Photobiol Sci* 2010; 9: 489.
- COLIPA, 2006. COLIPA Guidelines. International Sun Protection Factor (SPF) test method. COLIPA, p. 46.
- Couteau C, Couteau O, Alami-El Boury, et al. Sunscreen products: what do they protect us from? *Int J Pharmaceutics* 2011; 415: 181.
- Hojerová J, Medovčíková A, Mikula M. In vitro evaluation of the UV filters photostability. *J Pol Soc Cosmet Chem* 2006; 9: 11.
- Gaspar LRM, Campos PMBG. Photostability and efficacy studies of topical formulations containing UV-filters combination and vitamins A,C and E. *Int J Pharm* 2007; 343: 181.
- Scalia S, Mezzena M, Bianchi A. Comparative evaluation of different substrates for the in vitro determination of sunscreen photostability: spectrophotometric and HPLC analyses. *Int J Cosmet Sci* 2010; 32: 55.
- Gonzales H, Tarras-Whalberg N, Stromdahl B, et al. Photostability of commercial sunscreens upon sun exposure and irradiation by ultraviolet lamps. *BMC Dermatol* 2007; 7: 1.
- Stephen TJ, Colan LE. The impact of natural sunlight exposure on the sun protection factor and UVA protection of a SPF 50 sunscreen product. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 3, AB 116,1. Poster abstracts.
- Cho S, Lee MJ, Kim MS, et al. Infrared plus visible light and heat from natural sunlight participate in the expression of MMPs and type 1 procollagen as well as infiltration of inflammatory cell in human skin in vivo. *J Dermatol Sci* 2008; 50: 123.
- COLIPA, 2009. COLIPA Guidelines. In vitro method for the determination of UVA protection factor and critical wavelength values of sunscreen products. COLIPA, p. 24.
- Cosmetics. Sun protection test methods. In vivo determination of the sun protection factor (SPF). ISO 24444, Nov 2010.
- COLIPA, 2011. COLIPA Guidelines. In vitro method for the determination of the UVA protection factor and critical wavelength values of sunscreen products. COLIPA, March 2011.
- Hojerová J, Medovčíková A, Mikula M. Photoprotective efficacy and photostability of fifteen sunscreen products having the same label SPF subjected to natural sunlight. *Int J Pharmaceutics* 2011; 408: 27.
- Garoli D, Pellizzo MG, Bernardini B, et al. Sunscreen tests: correspondence between in vitro data and values reported by the manufacturers. *J Dermatol Sci* 2008; 52: 193.
- Galetto L. Protezione e fotostabilità UVA. *Kosmetica* 2012; 14: 40.

Cute e ambiente (a cura di Domenico Bonamonte)

Radiazione infrarossa e cute

Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Michelangelo Vestita, Pietro Verni,
Luigi Davide Ranieri e Gianni Angelini

Introduzione

Nell'ultimo decennio si è intensificata la ricerca circa gli effetti biologici della radiazione infrarossa (RIR) sulla cute. In marcato contrasto con l'enorme mole di dati sulla risposta alla radiazione ultravioletta (RUV) poco era noto finora circa l'azione della RIR, nonostante l'evidenza che la cute umana sia sempre più esposta ai raggi IR sia di origine naturale che artificiale. Tutti gli studi hanno evidenziato che la RIR, similmente alla RUV, gioca un importante ruolo nel determinismo del fotoinvecchiamento e della fotocarcinogenesi. Da questi dati emergono rilevanti questioni cliniche circa la fotoprotezione e la terapia dermatologica mediante RIR.

Radiazione infrarossa

Nel 1800, l'astronomo William Herschel pubblicò la sua scoperta di "raggi caloriferi" oltre la parte rossa dello spettro del visibile: la rifrazione della luce attraverso un prisma separava una parte di raggi elettromagnetici (in seguito noti come raggi IR) che inducevano un incremento di temperatura oltre quella prodotta nello spettro visibile¹. Sebbene nota da oltre 200 anni, la RIR ha ricevuto finora scarsa attenzione rispetto alla RUV e alla luce visibile².

La radiazione elettromagnetica solare che raggiunge la superficie

terrestre è classificata in differenti regioni dello spettro, quali raggi γ , raggi x, RUV, visibile e RIR. Quest'ultima, che va dai 760 nm a 1 mm, è una radiazione non ionizzante che si estende dalla porzione rossa del range del visibile a quello delle microonde.

La RIR è arbitrariamente suddivisa in RIRA ($\lambda = 760-1440$ nm), RIRB ($\lambda = 1440-3000$ nm) e RIRC ($\lambda = 3000$ nm-1 mm), oppure, rispettivamente, in RIR vicina, RIR media e RIR lontana. Questa suddivisione corrisponde in parte con gli effetti biologici della RIR assorbita nei vari strati cutanei. La profondità di penetrazione nella cute e nel sottocutaneo decresce con l'incremento della lunghezza d'onda: la RIRA guadagna il sottocute (l'assorbimento è del 35% nell'epidermide, 48% nel derma e 17% nel sottocutaneo), senza un marcato incremento della temperatura di superficie. La RIRB viene assorbita al 72% nell'epidermide, 20% nel derma e 8% nell'ipoderma, mentre la RIRC è assorbita completamente nell'epidermide (100%) con incremento della temperatura cutanea, avvertita come sensazione termica variabile da "calore piacevole" ad ustione termica³⁻⁶.

Della quantità totale di energia emessa dal sole, la RIR rappresenta il 54,3% (la gran parte, circa il 30%, è costituita dalla RIRA), mentre la RUV rappresenta solo il 6,8% (0,5% UVB e 6,3% UVA) e il range visibile il 38,9%. La cute è quindi esposta a notevole quantità di energia IR con una dose media di 75 J/cm²/h. La dose di RIRA che

raggiunge la cute è influenzata dagli stessi fattori che regolano la dose della RUV, quali strato di ozono, posizione del sole, altitudine, latitudine, strato di nuvole e superfici riflettenti.

L'energia delle radiazioni elettromagnetiche è inversamente correlata con la lunghezza d'onda delle stesse: pertanto i raggi IRA hanno un'energia di circa 1/3 inferiore a quella dei raggi UV. Ne consegue che la gran parte delle reazioni fotochimiche sono indotte dagli UV, mentre la RIR induce vibrazioni e rotazioni molecolari, causa dell'aumento di temperatura. Questa modificazione di energia, tuttavia, può influenzare le reazioni fotochimiche indotte dai raggi UV e quindi potenziarne gli effetti nocivi sulla cute⁴.

Fonti di esposizione alla radiazione infrarossa

La maggior fonte naturale di esposizione ai raggi IR è il sole. Questa esposizione è in continuo incremento se si tiene conto della crescente popolarità delle attività "outdoor" e del fatto che gli stessi prodotti solari non proteggono dalla RIR. Ci sono inoltre varie sorgenti di RIR artificiale, usata a scopo estetico per il trattamento delle rughe e della lassità cutanea, data la stimolazione di produzione di collagene dermico di tipo I e III e di elastina⁷. La RIR, inoltre, viene impiegata a scopo investigativo nel trattamento di acne volgare⁸, ferite⁹ e ustioni¹⁰.

Effetti biologici della radiazione infrarossa

Fino a pochi anni fa, l'unico disordine cutaneo noto da esposizione alla RIR era l'eritema *ab igne*, classicamente legato a particolari abitudini domestiche in soggetti anziani che utilizzano oggetti da riscaldamento (borse di acqua calda, scaldini, cuscini elettrici) a diretto contatto con la cute o nelle immediate vicinanze (bracieri). L'affezione è caratterizzata da eritema e teleangectasie a distribuzione reticolata, con progressiva evoluzione in pigmentazione ocra o bruna irreversibile. Le sedi interessate sono la faccia anteromediale delle cosce, la superficie estensoria delle gambe e la porzione inferiore del dorso¹¹. L'istologia evidenzia atrofia epidermica, vasodilatazione e depositi dermici di melanina ed emosiderina. Dopo anni, sulle suddette lesioni possono insorgere cheratosi termiche che, come quelle attiniche, sono precancerose: diversi studi, infatti, hanno riportato l'insorgenza di carcinomi sull'eritema *ab igne*¹²⁻¹⁵.

Gli stessi segni cutanei dell'eritema *ab igne* si possono osservare oggi per il popolare impiego di computer portatili ("laptop"), in genere appoggiati sulle cosce per lunghi periodi di tempo².

L'origine professionale dell'eritema *ab igne* oggi è piuttosto rara. Le categorie lavorative più esposte sono riportate nella tabella I; le sedi interessate sono il viso e gli avambracci¹¹. In letteratura è riportata anche una particolare forma da calore, descritta come "malattia degli ipocausti": a livello del dorso e della pianta dei piedi insorgevano lesioni eritematose dovute al cattivo funzionamento del riscaldamento attraverso il pavimento (ipocausto) di recente installato in un ufficio. Le serpentine del riscaldamento erano infatti disposte tra loro molto ravvicinate e sviluppavano una temperatura al suolo di circa 30°C. La regolazione

della temperatura a 25°C circa determinava la risoluzione delle lesioni¹⁶.

Studi sperimentali sono in accordo con le suddette osservazioni cliniche. Nel 1982 Kligman¹⁷ riportò per la prima volta che le alterazioni cutanee da RIR erano sovrapponibili a quelle indotte dalla RUV: l'esposizione cronica di cavie albine induceva, in entrambi i casi, alterazione del collagene e delle fibre elastiche. L'esposizione degli animali a RIR causava inoltre un incremento dei danni dermici primitivamente indotti dalla RUV.

Fotoinvecchiamento e radiazione infrarossa

In particolare nell'ultimo decennio è stato enfatizzato il ruolo della RIRA nella genesi del fotoinvecchiamento¹⁸⁻²³. Sebbene la RIRA abbia effetti anche sulle cellule epidermiche, i suoi danni a lungo termine si focalizzano sulle cellule e sulla matrice extracellulare del derma, con degradazione del collagene e accumulo di fibre elastiche anormali. Questi disturbi, legati ad alterazione dell'espressione di vari geni ed in particolare delle metalloproteasi della matrice (MMP), sono indotti da IRA²³, UVA²⁴ e UVB²⁵. In condizioni fisiologiche, le MMP (endopeptidasi zinco-dipendenti causa di degradazione di collagene ed elastina) fanno parte di una rete coordinata e sono regolate da specifici inibitori endogeni, gli inibitori tissutali delle MMP. Lo sbilanciamento dell'attività delle MMP dovuto a noxae estrinseche è il maggiore fattore pato-fisiologico del fotoinvecchiamento cutaneo e di altre malattie internistiche, comprese la cirrosi epatica, la malattia reumatica e l'invasione metastatica dei tumori²⁶. Il segnale iniziale scatenante le suddette alterazioni è costituito dall'incremento dei livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS) indotte da UVA²⁷, UVB²⁵ e RIRA²⁸. Il meccanismo alla base degli effetti biologici da RIRA, tut-

tavia, differisce sostanzialmente da quello da RUV²⁹.

Effetti biologici molecolari da radiazione infrarossa A

Nel caso della RIR, l'evento iniziale scatenante è rappresentato dalle ROS mitocondriali, che inducono incremento della trascrizione e traslazione del gene MMP-1 mediante attivazione della MAP chinasi ERK 1/2²⁸. La RIRA è assorbita dai componenti della catena respiratoria mitocondriale: ciò porta ad alterazione del flusso di elettroni con conseguente aumento delle ROS mitocondriali. Questa alterazione della funzione mitocondriale potrebbe dare inizio ai processi che regolano l'espressione molecolare del gene³⁰.

Oltre a quella sulla MMP-1, sono note altre reazioni da RIR, quali coinvolgimento nella neoangiogenesi della cute umana (caratteristica preminente della cute fotoinvecchiata)²⁰, riduzione della proliferazione epidermica, del numero delle cellule di Langerhans e delle reazioni di ipersensibilità da contatto nel topo³¹. La RIRA, inoltre, influenza la riparazione delle ferite mediante alterazione dei livelli del TGF β -1 e MMP-2³², incrementa l'espressione di ferritina³³, e interferisce sulla apoptosi mitocondriale e sul sistema della proteina p53^{34,35}. Quest'ultima azione previene la morte programmata delle cellule fotodanneggiate dai RUV, rappresentando così un potenziale effetto cocarcinogenico³⁶. Ulteriori azioni della RIR sono rappresentate dall'aumento delle ROS cellulari, oltre che mitocondriali, dal danno ossidativo del glutatione endocellulare (agente antiossidante)²⁰, dall'incremento di MMP-3 e 12³⁷, dal reclutamento di cellule infiammatorie e dal danno ossidativo del DNA³⁷.

Fotoprotezione e radiazione infrarossa

Da quanto sopra detto emerge chiaramente l'importante ruolo della RIRA, ed in particolare della RIRA, nel determinismo del fotoinvecchiamento e della fotocarcinogenesi. Ne consegue la necessità di una adeguata fotoprotezione che comprenda, oltre ai raggi UV, anche i raggi IR^{2,6,18,38}.

Non si dispone di filtri specifici verso la RIR e del resto quelli noti

Tabella I - Lavoratori esposti a calore e raggi infrarossi.

Fornai	Lavoratori del ferro
Calderai	Addetti a fornaci del vetro
Maniscalchi	Saldatori
Cuochi	Lavoratori dell'acciaio
Fuochisti	Chimici
Fonditori	Operatori laser
Altifornisti	Vigili del fuoco
Soffiatori di vetro	Elettricisti

non sono stati testati per la protezione nei confronti della stessa radiazione. Il bioossido di titanio dovrebbe riflettere i raggi IR; il suo uso tuttavia non trova larga accettabilità per i noti svantaggi cosmetologici.

Inoltre, ad oggi non esiste un metodo ufficiale di misurazione della capacità di protezione dalla RIR, anche perchè il suo effetto non è valutabile, a differenza dell'eritema da UV. Lo stesso indice messo a punto da alcuni autori, ovvero la determinazione della "dose minima riscaldante"³⁹, non appare soddisfacente, dal momento che la radiazione più dannosa, la RIRA, non genera calore.

Un approccio promettente è l'impiego di antiossidanti, ed in particolare di quelli che agiscono sui mitocondri. N-acetilcisteina, acido ascorbico, flavonoidi e Mi-

toQ (mitochinone, contenuto nei semi di tè e uva) si sono mostrati attivi *in vitro* nella "upregulation" di MMP-1 indotta dalla RIRA^{5,23}. Anche *in vivo*, l'impiego topico di antiossidanti ha ridotto di oltre il 60% la stessa "upregulation"⁶. In un recente studio è stato dimostrato che, nonostante i carotenoidi non assorbono la RIR, l'applicazione topica di β -carotene può risultare efficace: una formulazione contenente questa sostanza, infatti, ha mostrato in vivo di neutralizzare i radicali liberi prodotti sulla superficie cutanea dai raggi IR⁴⁰.

Conclusioni

L'influenza della RIR sui processi biologici della cute umana è emersa in maniera incontrovertibile da vari studi negli ultimi

anni. Così come per i raggi UV, anche l'esposizione cronica ai raggi IR è coinvolta nel determinismo del fotoinvecchiamento e della fotocarcinogenesi. Oltre a questi effetti nocivi, tuttavia, la RIR può presentare anche effetti benefici, quali la resistenza allo stress e la correzione estetica di vari disturbi cutanei. La ricerca futura, quindi, deve approfondire i meccanismi biologici molecolari di azione della RIR, in modo da potenziarne gli effetti benefici da una parte e minimizzarne quelli nocivi dall'altra. In questo ultimo ambito, è necessario riconsiderare le strategie della fotoprotezione nei confronti della RIR e dello stesso spettro visibile: da recenti studi di spettroscopia è emerso infatti che anche quest'ultimo causa una significativa produzione di ROS⁴¹.

Summary. *Infrared radiation and skin.* Human skin is increasingly exposed to infrared radiation (IRR), both from natural sunlight and artificial sources used for esthetic or medical purposes. IRR represents a non-ionizing electromagnetic radiation whose wavelength ranges between 760 nm and 1 mm, and can be further classified in IRA (760-1440 nm), IRB (1440-3000 nm) and IRC (3000 nm-1 mm). IRR accounts for more than a half (54.3%) of sun total energy reaching human skin. Short wavelength in IRA range reaches the subcutaneous tissue without increasing the surface temperature of the skin markedly, whereas IRC is absorbed completely in the epidermal layers and causes an increase in skin temperature. Recent results suggest an important role for IRA, which seems to be involved, similarly to ultraviolet (UV) radiation, in dermal inflammation, photoaging and potentially in photocarcinogenesis. Changes in dermis cells and extracellular matrix (collagen degradation and accumulation of abnormal elastic fibers) contribute significantly to photoaging. These alterations follow expression variations of several genes, in particular matrix metalloproteinases (MMPs), which are induced by IRA, as well as UVA and UVB. It has been shown that IRA irradiation of human skin fibroblasts leads to an increased expression of MMP-1 without a parallel expression increase of its specific endogenous inhibitor, the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1). Such unbalanced upregulation of MMP-1 indicates that IRA, as well as UV radiation, can elicit the molecular response underlying skin photoaging. Several other cellular and physiological reactions to IRA are known, such as neoangiogenesis (another prominent feature of photoaged human skin), decrease in epidermal proliferation, Langerhans cell density and contact hypersensitivity reaction in mice, as well as an influence on cutaneous wound repair and on ferritin expression. Besides detrimental features, IRR also has some beneficial effects on human skin: significant reduction in UVB-induced keratinocytes apoptosis and UVA and UVB-induced fibroblasts death. In order to better understand its beneficial effects and to minimize its detrimental ones, it is mandatory to further study IRR mode of action. It is also crucial that photoprotection strategies must encompass measures against IRA radiation.

Key words: infrared radiation, antioxidants, photoaging, photocarcinogenesis, photoprotection.

Bibliografia

- Mahmoud BH, Hessel CL, Hamzavi IH, et al. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 450.
- Holzer AM, Athar M, Elmets CA. The other end of the rainbow: infrared and skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1496.
- Bachem A, Reed C. The penetration of radiation through human skin. *Am J Physiol* 1931; 97: 86.
- Schieke SM, Schroeder P, Krutmann J. Cutaneous effects of infrared radiation: from clinical observations to molecular response mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 228.
- Kokevar JE, Taylor CR, Krutmann J. Fundamentals of cutaneous photobiology and photoimmunology. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, et al. (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 797.
- Schroeder P, Haendeler J, Krutmann J. The role of near infrared radiation in photoaging of the skin. *Exp Gerontol* 2008; 43: 629.
- Tanaka Y, Matsuo K, Yuzuriha S. Long-term evaluation of collagen and elastin following infrared (1100 to 1800 nm) irradiation. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 708.
- Orringer JS, Kang S, Maier L, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 432.
- Horwitz LR, Burke TJ, Carnegie D. Augmentation of wound healing using monochromatic infrared energy. Exploration of a new technology for wound management. *Adv Wound Care* 1999; 12: 35.
- Ezzati A, Bayat M, Taheri S, et al. Low-level laser therapy with pulsed infrared laser accelerates third-degree burn healing process in rats.

- J Rehabil Res Dev 2009; 46: 543.
11. Angelini G, Vena GA. *Dermatologia professionale e ambientale*. Vol 1. Brescia: ISED, 1997; 81.
 12. Cross F. On a turf (peat) fire cancer: malignant change superimposed on erythema ab igne. *Proc R Soc Med* 1967; 60: 1307.
 13. Janes CS, Tyring SK, Kee PC, et al. Development of neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in erythema ab igne. *Arch Dermatol* 1988; 124: 110.
 14. Hewitt JB, Sherif A, Kerr KM, et al. Merkel-cell and squamous cell carcinomas arising in erythema ab igne. *Br J Dermatol* 1993; 128: 591.
 15. Rudolph CM, Soyer HP, Wolf P, et al. Squamous epithelial carcinoma in erythema ab igne. *Hautarzt* 2000; 51: 260.
 16. Levy PM, Carrel CF. La maladie des hypocaustes ou dermite des chauffettes: variante moderne. *Ann Dermatol Vénéréol* 1987; 114: 1425.
 17. Kligman LH. Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. *Arch Dermatol Res* 1982; 272: 229.
 18. Schieke S, Stege H, Kürten V, et al. Infrared-A radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1323.
 19. Kim HH, Lee MJ, Lee SR, et al. Augmentation of UV-induced skin wrinkling by infrared irradiation in hairless mice. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 1170.
 20. Kim MS, Kim YK, Cho KH, et al. Regulation of type I procollagen and MMP-1 expression after single or repeated exposure to infrared radiation in human skin. *Mech Ageing Dev* 2006; 127: 875.
 21. Krutmann J, Gilchrist BA. Photoaging of the skin. In: Gilchrist BA, Krutmann J (eds). *Skin aging*. Berlin: Springer-Verlag, 2006; 33.
 22. Schroeder P, Schieke S, Morita A. Premature skin aging by infrared radiation, tobacco smoke and ozone. In: Gilchrist BA, Krutmann J (eds). *Skin aging*. Berlin: Springer-Verlag, 2006; 45.
 23. Schroeder P, Lademann J, Darvin ME, et al. Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: implications for protection. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2491.
 24. Tyrrell RM. Activation of mammalian gene expression by the UV component of sunlight: from models to reality. *Bioessays* 1996; 18: 139.
 25. Brenneisen P, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events. *Ann NY Acad Sci* 2002; 973: 31.
 26. Westermarck J, Kähäri VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J* 1999; 13: 781.
 27. Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, et al. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 194.
 28. Schroeder P, Pohl C, Calles C, et al. Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 128.
 29. Buechner N, Schroeder P, Jakob S, et al. Changes of MMP-1 and collagen type I $\alpha 1$ by UVA, UVB and IRA are differentially regulated by Trx-1. *Exp Gerontol* 2008; 43: 633.
 30. Butow RA, Avadhani NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell* 2004; 14: 1.
 31. Danno K, Sugie N. Effects of near-infrared radiation on the epidermal proliferation and cutaneous immune function in mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12: 233.
 32. Danno K, Mori N, Toda K, et al. Near-infrared irradiation stimulates cutaneous wound repair: laboratory experiments on possible mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 261.
 33. Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, et al. Induction of the putative protective protein ferritin by infrared radiation: implications in skin repair. *Int J Mol Med* 2000; 5: 247.
 34. Frank S, Menezes S, Lebreton-De Coster C, et al. Infrared radiation induces the p53 signaling pathway: role in infrared prevention of ultraviolet B toxicity. *Exp Dermatol* 2006; 15: 130.
 35. Frank S, Oliver L, Lebreton-De Coster C, et al. Infrared radiation affects the mitochondrial pathway of apoptosis in human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 823.
 36. Jantschitsch C, Majewski S, Maeda A, et al. Infrared radiation confers resistance to UV-induced apoptosis via reduction of DNA damage and upregulation of antiapoptotic proteins. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1271.
 37. Cho S, Shin MH, Kim YK, et al. Effects of infrared radiation and heat on human skin aging in vivo. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2009; 14: 15.
 38. Ambrogi V. Effetti delle radiazioni infrarosse sulla pelle. *Kosmetika* 2012; 14: 44.
 39. Lee HS, Lee DH, Cho S, et al. Minimal heating dose: a novel biological unit to measure infrared irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 148.
 40. Darvin ME, Fluhr JW, Meinke MC, et al. Topical beta-carotene protects against infra-red-light-induced free radicals. *Exp Dermatol* 2011; 20: 125.
 41. Zastrow L, Groth N, Klein F, et al. The missing link: light-induced (280-1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22: 31.

Estratto dal verbale dell'Assemblea ordinaria della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA)

Stresa, 29 giugno 2012

Dopo ampia discussione, l'Assemblea delibera all'unanimità di:

- nominare il Prof. Gianni Angelini socio onorario SIDAPA;
- approvare 2 nuovi progetti di ricerca: "Il ruolo della famiglia delle Il1 nella patogenesi della DAC" (Dr.ssa Lucia Gallo, Napoli) e "La gestione del paziente con ipersensibilità immediata e ritardata ai beta-lattamici: studio delle cross-reattività tra penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobattamici" (Dr.ssa Francesca Raponi, Perugia);
- affidare al Presidente un mandato per valutare la possibilità di utilizzare il logo della società su alcune linee di prodotti cosmetici;
- affidare al Presidente il mandato per valutare i punti critici di un eventuale contratto di collaborazione con Artsana S.p.a.;
- proseguire i contatti con la società che ha fornito il database del programma per lo studio sull'epidemiologia delle dermatiti da contatto inviando a tutti i soci una e-mail contenente le caratteristiche del sito e le modalità di utilizzo. Segue ampio dibattito in cui numerosi soci sottolineano gli aspetti positivi di questa nuova cartella e richiedono delucidazioni sul suo utilizzo, sui contenuti, sulla protezione dei dati sensibili e sulla necessità di uniformarla a quella europea;
- approvare le modifiche apportate al sito internet SIDAPA;
- assegnare il XIII Congresso nazionale SIDAPA a Roma (7-9 novembre 2013) e il XIV congresso SIDAPA a Perugia in data da stabilire.
- approvare il bilancio consuntivo del 2011 e quello preventivo del 2012, presentati dal Tesoriere (Prof. Paolo Lisi).

Estratti dei verbali del Consiglio direttivo della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA)

Stresa, 27 giugno 2012

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- affidare alla commissione formata da Francesco Cusano, Massimiliano Nino e Paolo Pigatto il compito di stabilire i contenuti scientifici da inserire nel sito internet SIDAPA, valutandone la struttura tecnica; a tal proposito il Sig. Roberto Galli illustra l'organizzazione del sito, che dovrebbe contenere un'area pubblica ed una riservata, dove i soci possono interagire tra loro attraverso un forum. Il Dr. Massimiliano Nino affiancherà il Sig. Roberto Galli nel preparare una proposta da presentare in tempi brevi al Consiglio direttivo;
- concedere la concessione del logo SIDAPA solo dopo studi specifici condotti con modalità stabilite da SIDAPA. Pertanto, la richiesta del Dr. Valter Ciacchi dell'ICIM International s.r.l. (Bionike) di inserire sul package di una nuova linea di tinture per capelli la dizione "approvata da SIDAPA", viene accettata solo a condizione che la frase "la tintura può essere utilizzata anche da soggetti sensibilizzati a para-fenilendiamina" sia sostituita con "la tintura contribuisce a ridurre il rischio di sensibilizzazione nella popolazione generale, ma non esclude reazioni in soggetti già sensibilizzati a para-fenilendiamina";
- delegare il Presidente ad incontrare, in presenza di un legale di fiducia SIDAPA, i dirigenti di Artsana S.p.a. al fine di risolvere le criticità del possibile contratto di collaborazione con la ditta, sottoponendo successivamente il nuovo contratto al Consiglio direttivo per l'eventuale approvazione;
- approvare il nuovo database per l'epidemiologia delle dermatiti da contatto presentato dal Dr. Roberto Bianchi e dal Dr. Giampietro Peghetti e di congelare l'elargizione di un contributo economico per i Centri aderenti;
- aprire il sito del prontuario dei prodotti cosmetici stabilendo un link con i siti SIdEMaST ed ADOI e, eventualmente, di altre società scientifiche che ne dovessero fare richiesta;
- nominare la Dr.ssa Rosella Gallo e la Dr.ssa Donatella Schena membri della Commissione per la Valutazione dei progetti di ricerca;
- confermare gli argomenti da trattare nello spazio SIDAPA dell'87° congresso SIdEMaST, già valutati ed approvati dai Consiglieri per via telematica;
- tenere il XIII Congresso SIDAPA a Roma dal 7 al 9 novembre 2013. Considerato il breve tempo a disposizione, l'organizzazione sarà affidata a SGC Congressi, in attesa di poter bandire gara per l'organizzazione dei prossimi congressi SIDAPA;
- continuare per il 2013 la collaborazione con la rivista *Dermatitis*.

Il Tesoriere presenta il bilancio consuntivo dell'esercizio finanziario per l'anno 2011 e quello preventivo del 2012, che vengono approvati all'unanimità.

Roma, 22 novembre 2012

Dopo ampia discussione è stato deliberato di:

- continuare la collaborazione con Artsana S.p.a. per la valutazione della tollerabilità di alcune formulazioni della sopraccitata ditta;
- approvare uno studio con la collaborazione di ICIM International s.r.l. (BioNike) per la valutazione della tollerabilità di alcune tinture per capelli. Lo studio sarà condotto in alcuni centri aderenti a SIDAPA;
- richiedere al Dr. Roberto Bianchi un preventivo per l'aggiornamento e la gestione del sito internet della società e confermare il Dr. Massimiliano Nino quale responsabile referente del sito;
- rendere operativo il programma per l'inchiesta epidemiologica sulle dermatiti da contatto a partire da gennaio 2013;
- definire la sede del XIII Congresso nazionale SIDAPA in relazione ai rendiconti economici dei 2 precedenti congressi nazionali SIDAPA;
- identificare nel Prof. Paolo Lisi il responsabile scientifico del corso di aggiornamento in Dermatologia allergologica e definire nelle prossime riunioni del Consiglio direttivo le modalità, i temi e la sede del corso;
- trattare i temi della dermatite da contatto irritante e della dermatite atopica nell'ambito dello spazio SIDAPA in occasione dell'88° Congresso nazionale SIDEmaST.

Congressi

15-18 maggio 2013

88° Congresso nazionale della Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDEmaST)

Venezia, Palazzo del Casinò del Lido

Presidenti: Giovanni Borroni, Piergiacomo Calzavara-Pinton, Andrea Peserico

Segreteria organizzativa: Triumph Congressi

Via Lucilio 60, 00136 Roma

tel: 06355301; fax: 0635530250

e-mail: dermatologia2013@triumphgroup.it

www.triumphgroup.it

18-21 settembre 2013

52° Congresso nazionale ADOI

Lucca, Palazzo Ducale

Presidente: Patrizia Martini

Segreteria organizzativa: Italymeeting,

Via Parsano 6/b, 80067 Sorrento (NA)

tel: 0818784606; fax: 0818071930

e-mail: info@italymeeting.it

www.adoilucca2013.it

3-6 ottobre 2013

22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology

Istanbul, Istanbul Congress Center

Presidente: Can Baykal

Segreteria organizzativa: Figür Congress Services

19 Mayıs Cad. Nova Baran Plaza No:4, Kat: 6

TK-34360 Sisli/Istanbul, Turkey

tel: +90 212 381 46 00; fax: +90 212 258 60 78

e-mail: hotels@eadvistanbul2013.org

www.eadvistanbul2013.org

7-9 novembre 2013

13° Congresso nazionale SIDAPA

Roma, Università Urbaniana

Presidenti: Antonio Cristaudo, Ornella De Pità

Segreteria organizzativa: SGC Congressi,

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

tel: 0818154619; fax: 0815044177

e-mail: info@sgccongressi.it

www.sgccongressi.it

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).

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 contenute 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 anonimato.

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 atterrarsi 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 aggungerà et al.

Esempi:

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

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

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

Lisi P, Stingeni L. I corticosteroidi. In: Pigatto P, Zerboni R (ed). *Dermatiti da contatto da cosmetici e farmaci topici*. Pavia: Selecta Medica, 2004; 81.

Comunicazione

Si raccomanda agli Autori la *precisa osservanza delle norme* nella preparazione dei manoscritti, al fine di alleggerire il lavoro redazionale e di ottenere e mantenere la qualità e la puntualità di pubblicazione, necessarie per l'inserimento della Rivista nei giornali di recensione internazionale.

desamix

effe

0,3% + 1% crema
desametasone+clotrimazolo

antiinfiammatorio
antifungino
• antibatterico

• Attivo contro staphylococcus aureus
streptococcus pyogenes



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DESAMIX EFFE 0,3% + 1% CREMA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: contiene alcool cetilico.

3. FORMA FARMACEUTICA: Crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche:

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

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

Nell'eritrasma (inguinale, ascellare, interdigitale).

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

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

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

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

Reazioni cutanee alle vaccinazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

Non segnalate nelle comuni terapie di pertinenza.

4.6 Gravidanza e allattamento:

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati:

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

4.9 Sovradosaggio:

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza:

Desametasone: Tossicità acuta: DL 50 (topo s.c.) sup. a 700 mg/kg; DL 50 (ratto s.c.) 120 mg/kg.

Clotrimazolo: Tossicità acuta: DL 50 (ratto p.o.) 708 mg/kg; DL 50 (topo p.o.) 903 mg/kg; DL 50 (coniglio p.o.) 1000 mg/kg.

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

Teratogenesi:

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

La trasferibilità del reperto alla specie umana non è dimostrata.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

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

6.2 Incompatibilità:

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità:

Validità: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione:

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

Tubetto in alluminio.

Tubo 30 g.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione:

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SAVOMA MEDICINALI S.p.A. - Via Baganza N. 2/A - 43125 PARMA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

022235042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo A.I.C. Gennaio 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Ottobre 2010

Regime di dispensazione: Classe C-RR

Prezzo al pubblico: € 9,50

