

Annali italiani di Dermatologia allergologica *clinica e sperimentale*

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

ANNO 67, NUMERO 2, MAGGIO-AGOSTO 2013

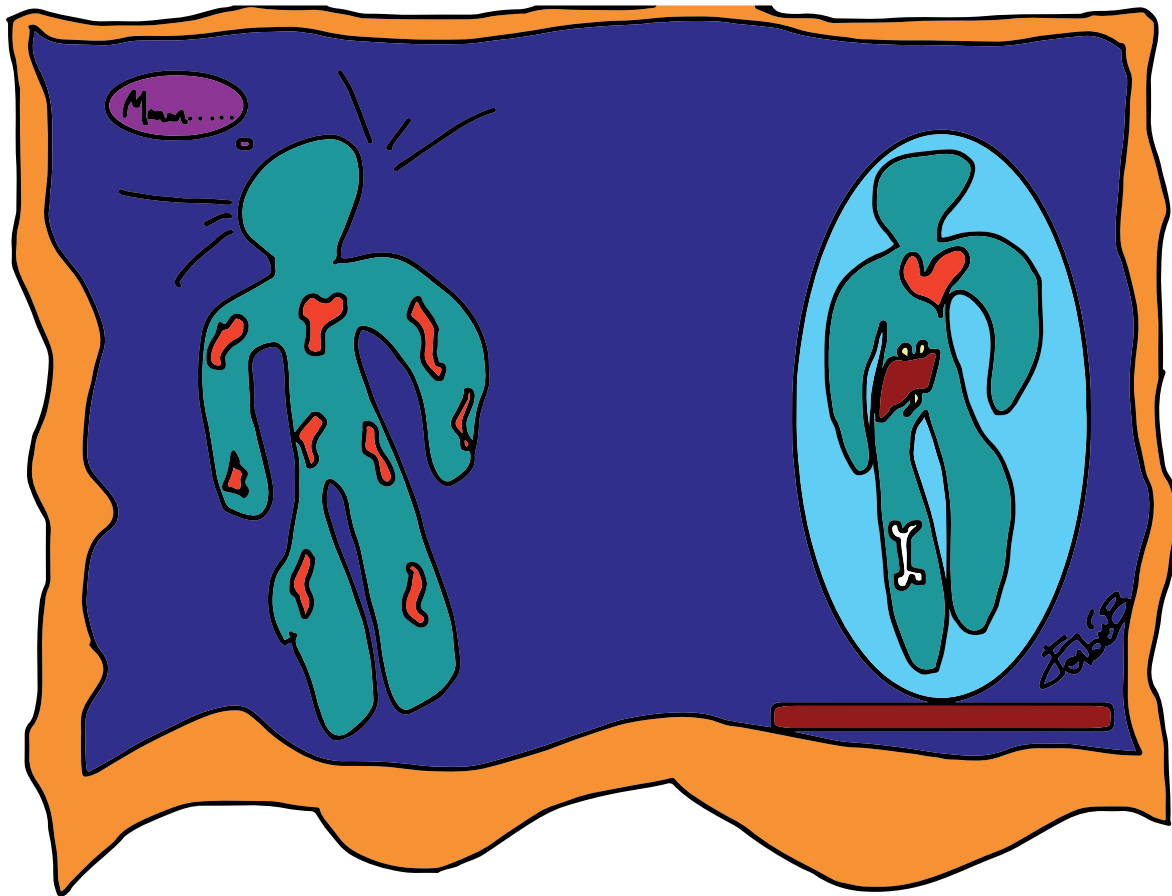
CO-DIRETTORI: PAOLO LISI
LUCA STINGENI



Monte Meru Editrice



Università degli Studi di Napoli Federico II
Dipartimento di Medicina clinica e chirurgica
Cattedra di Dermatologia



copertina_pronosis di Fabio Ayala / fabioayala@unina.it

LE PSORIASI

CONVEGNO MULTIDISCIPLINARE

Napoli, 28 – 30 novembre 2013

Centro Congressi Federico II

PRESIDENTI PRESIDENTE
Nicola Balato ONORARIO
Cataldo Patruno Fabio Ayala

COMITATO SCIENTIFICO

Antonio Corbo
Giovanni Di Minno
Giuseppe Monfrecola
Andrea Peserico
Paolo D. Pigatto
Andrea Romani
Patrizio Sedona

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Anna Balato
Luisa Di Costanzo
Serena Lembo
Matteo Megna
Maddalena Napolitano
Orlando Zagaria

CONTATTI

Patrizio Pane
tel. +39 081 5466062
fax +39 081 7462442
www.lepsoriasi.it

SEDE DEL CONVEGNO

Centro Congressi Federico II
via Partenope, 36
80121 Napoli
tel. +39 081 2535706
tel. +39 081 2537395
eventi@unina.it
www.centrocongressi.unina.it

Richiesta ECM e Patrocini in corso

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

SGC congressi
Via Salvo d'Acquisto, 73
81031 Aversa (CE)
tel. +39 081 8154619
fax +39 081 5044177
info@sgccongressi.it
www.sgccongressi.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'agosto 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 Dlgs 30 giugno 2003 n.196 e sue eventuali succes-

sive modifiche. In particolare, l'Editore si impegna a non cedere ad alcuno i dati trasmessi dagli abbonati e dai Soci SIDAPA e a non inviare loro proposte commerciali diverse da quella di rinnovo dell'abbonamento alla Rivista. Abbonati e Soci SIDAPA potranno in qualsiasi momento richiedere all'Editore la rettifica o la cancellazione dall'archivio. La cancellazione comporterà tuttavia l'impossibilità di procedere a nuovi invii della Rivista. Titolare del trattamento presso l'Editore è il Dott. Marco Fazion, coadiuvato quando necessario dalla responsabile, Valentina Baldini. Copia integrale del documento sulle procedure di privacy adottate da Monte Meru soc. coop. sarà disponibile, secondo quanto disposto dal Garante, per consultazione collettiva sul sito www.montemeru.it 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

I parabeni: una storia senza fine

Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Michelangelo Vestita, Paolo Romita, Luigi Rigano e Gianni Angelini » 41

L'avvento degli inibitori delle proteasi nella terapia dell'infezione da epatite C:
reazioni avverse dermatologiche

Cataldo Patruno, Matteo Megna, Nicola Balato, Luisa Di Costanzo, Maddalena Napolitano e Filomena Morisco » 56

Lavori originali

Protesi ortopediche e patch test: uno studio retrospettivo

Sara Poggiali, Filomena Russo, Benedetta Martini, Antonietta Molinu, Laura Lazzeri e Maria Laura Flori » 63

Casi Clinici in breve

Dermatite allergica da contatto da alfa-amilcinnamaldeide

Fabrizio Guarneri, Mario Vaccaro, Olga Barbuzza e Serafinella Patrizia Cannavò » 69

Lettere ai Direttori

I cambiamenti climatici possono influenzare le patologie dermatologiche?

Orticaria papulosa e clima: contributo casistico.

Matteo Megna, Mariateresa Cantelli, Dario Bianca, Claudio Lembo, Maddalena Napolitano e Cataldo Patruno » 72

Notiziario » 74

Contents

Reviews

- Parabens: an endless story
Domenico Bonamonte, Caterina Foti, Michelangelo Vestita, Paolo Romita, Luigi Rigano and Gianni Angelini » 41
- The advent of protease inhibitors in the treatment of hepatitis C infection: dermatological adverse reactions
Cataldo Patruno, Matteo Megna, Nicola Balato, Luisa Di Costanzo, Maddalena Napolitano and Filomena Morisco » 56

Original articles

- Orthopaedic implants and patch testing: a retrospective study
Sara Poggiali, Filomena Russo, Benedetta Martini, Antonietta Molinu, Laura Lazzeri and Maria Laura Flori » 63

Case reports

- Allergic contact dermatitis from alpha-amylcinnamaldehyde
Fabrizio Guarneri, Mario Vaccaro, Olga Barbuzza and Serafinella Patrizia Cannavò » 69

Letter to the Editors

- Can climate changes influence skin diseases?
Papular urticaria and climate: a case report series
Matteo Megna, Mariateresa Cantelli, Dario Bianca, Claudio Lembo, Maddalena Napolitano and Cataldo Patruno » 72

- News and notices » 74

I parabeni: una storia senza fine

Domenico Bonamonte¹, Caterina Foti¹, Michelangelo Vestita¹, Paolo Romita¹, Luigi Rigano² e Gianni Angelini¹

Riassunto. Sin dagli anni '30 del secolo scorso, i parabeni sono i più comuni preservanti in cosmetici, medicinali di impiego topico e sistemico e prodotti alimentari. Gli esteri (alchilesteri derivati dall'acido *p*-idrossibenzoico) più comuni sono il metilico, l'etilico, il propilico e il butilico. Ai fini antibatterici essi sono impiegati singolarmente o, per una migliore efficacia, sotto forma di miscela; molto spesso sono associati ad altri preservanti. Da studi condotti nell'uomo è emerso che i parabeni sono deboli sensibilizzanti. L'incidenza di allergia da contatto, da sempre stimata a livelli piuttosto bassi, è negli ultimi anni notevolmente ridotta, sino a percentuali trascurabili, dal momento che i parabeni sono stati eliminati dalla maggior parte dei prodotti cosmetici. Dalla prima metà del 2000 i parabeni vengono bersagliati da una campagna diffamatoria mediatica a causa di sospetta attività cancerogena mammaria e interferente ormonale. Da vari studi nell'animale e nell'uomo non sono emerse, tuttavia, prove di responsabilità nel determinismo del cancro della mammella. Alle concentrazioni raccomandate di impiego, inoltre, metile ed etilparabene possono essere ritenuti sicuri dal punto di vista ormonale, mentre sono necessari ulteriori studi per quel che concerne l'eventuale azione di propile e butilparabene sulla fertilità in maschi esposti durante i primi anni di vita.

Parole chiave: parabeni, acido *p*-idrossibenzoico, preservanti, allergia da contatto, assorbimento percutaneo, cosmetici, cancro della mammella.

Summary. *Parabens: an endless story.* Parabens were introduced in the 30s and currently represent the most common preservatives in cosmetics, in topical as well as systemic drugs, and in alimentary products. Chemically, they are *p*-hydroxybenzoic acid alkylesters. Methyl, ethyl, propyl and butylparaben are frequently used, the former two especially. Their great popularity results from a series of useful properties: they are inexpensive, odorless, tasteless, colorless and show a wide anti-bacterial spectrum. Parabens have always been cause of argument, first because of their sensitizing capacities, and recently given their presumed mammary cancerogenic potential and hormonal interferences. From an allergological perspective, parabens constitute weak sensitizers. As a matter of fact, contact allergy incidence to these substances has always been low, and today reaches negligible levels, given their banning from most cosmetic products. Contact allergy highest percentages used to be associated to topical parabens containing drugs which were applied on lesional skin (wounds, ulcers, preexisting contact dermatitis). Percentages have conversely always been low following use of cosmetic products on healthy skin. A recent literature review ruled out parabens responsibility (as contained in antiperspirants) in mammary cancer determinism. These compounds have also been suspected to interfere with sexual hormones. At recommended doses, however, methyl and ethylparaben do not show any hormonal effects in humans. Further studies concerning propyl and butylparaben are advisable, given their possible fertility impairing effect in males which were exposed during their childhood.

Key words: parabens, *p*-hydroxybenzoic acid, preservatives, contact allergy, percutaneous absorption, cosmetics, breast cancer.

Introduzione

I parabeni sono sostanze a scarso potere sensibilizzante, note sin dagli albori degli studi sull'allergia da contatto. Sebbene ottimi preservanti, e per questo largamente impiegati

in cosmesi, nell'industria farmaceutica e in quella alimentare, i parabeni sono da sempre oggetto di discussione, basata in genere su validi presupposti, talora su speculazioni commerciali o politiche (come di recente accaduto in Francia).

¹Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Scienze biomediche e Oncologia umana, Università di Bari; ²Institute of Skin Product and Evaluation (ISPE), Milano.

Prof. Domenico Bonamonte, Sezione di Dermatologia, Università di Bari, 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 22 maggio 2013.

Soprattutto nell'ultimo decennio, la mole di ricerche sui parabeni è cresciuta notevolmente, e ciò non tanto per motivi dermatologico-allergologici, quanto a causa dei potenziali effetti avversi sul cancro della mammella e sulla sfera ormonale sessuale. In particolare da parte di Scientific Committee of Consumer Safety (SCCS), questi ultimi problemi sono stati affrontati e discussi con corretta sistematicità. E sebbene la decisione finale circa l'impiego dei parabeni spetti alla Commissione Europea, da parte degli opinionisti di SCCS sono state varate norme che, in attesa di ulteriori studi nell'uomo, ne rendano sicuro l'utilizzo nei cosmetici a determinate concentrazioni.

Risulta utile, quindi, una revisione il più possibile completa del "fenomeno parabeni", prendendo in esame e discutendo i diversi aspetti del problema.

Struttura e impiego

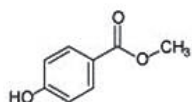
I parabeni ("paraben" è l'abbreviazione di acido *p*-idrossibenzoico) sono una famiglia di alchilesteri dell'acido *p*-idrossibenzoico, caratterizzata dalla presenza in posizione *para* dell'anello benzenico di vari sostituenti (figura 1). Introdotti negli anni '30 del secolo scorso, i parabeni (detti anche "Nipagin" o "Nipa esteri"), sono ancora oggi i preservanti più comu-

nemente impiegati in cosmetica, nell'industria farmaceutica, nell'industria alimentare e in vari altri prodotti industriali¹⁻⁸. In particolare in cosmetica, sono i conservanti più usati in tutto il mondo. Al riguardo, negli USA sono stati ai primi posti come frequenza d'uso tra i conservanti dei cosmetici negli anni 2007 e 2009 (tabella I); in accordo con Rigano e Lionetti⁸, è lecito ritenere che i valori d'impiego in Europa siano sovrapponibili^{9,10}. Negli USA si calcola che l'esposizione media ai parabeni per soggetto sia approssimativamente di 76 mg/die: 50 mg/die per cosmetici e prodotti d'igiene personale, 25 mg/die per medicinali e circa 1 mg/die per alimenti¹¹.

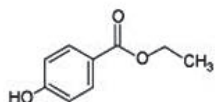
Dopo l'acqua, i più comuni prodotti nei cosmetici sono gli esteri metilico e propilico^{3,7,12}. Nei medicinali i parabeni sono presenti sia in prodotti d'uso topico che sistemico, specie se in confezioni multidose (antibiotici, corticosteroidi, anestetici locali, vitamine, antipertensi-

Tabella I - Frequenza d'uso in percentuale dei primi sette conservanti di cosmetici negli USA nel 2007 e nel 2010 (da Rigano e Lionetti⁸, modificata).

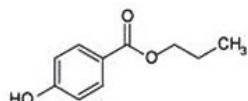
	2007	2010
Metilparabene	42%	36%
Propilparabene	34%	28%
Fenossietanolo	18%	24%
Butilparabene	16%	14%
Etilparabene	14%	13%
Imidazolidinil urea	8%	5%
Isobutilparabene	6%	7%



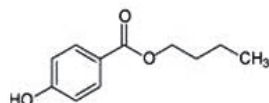
Metilparabene
(metilestere dell'acido 4-idrossibenzoico, metile *p*-idrossibenzoato, Nipagin M, C₈ H₈ O₃)



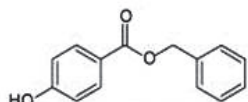
Etilparabene
(etilestere dell'acido 4-idrossibenzoico, etile *p*-idrossibenzoato, Nipagin A, C₉ H₁₀ O₃)



Propilparabene
(propilestere dell'acido 4-idrossibenzoico, propile *p*-idrossibenzoato, Nipasol, C₁₀ H₁₂ O₃)



Butilparabene
(butilestere dell'acido 4-idrossibenzoico, butile *p*-idrossibenzoato, Butoben, C₁₁ H₁₄ O₃)



Benzilparabene
(benzilestere dell'acido 4-idrossibenzoico, benzile *p*-idrossibenzoato, C₁₄ H₁₂ O₃)

Figura 1 - Struttura dei più comuni parabeni.

vi, diuretici, insulina, chemioterapici)^{3,7}. Metile e propilparabene possono essere presenti anche in molti alimenti in quantità normalmente inferiore all'1%: puree, pomodori in scatola, ketchup, sottaceti, succhi di frutta, sciroppi, marmellate, gelatine di frutta, prodotti ittici conservati, bevande analcoliche^{11,13}.

La grande popolarità dei parabeni è legata ad alcune importanti proprietà: sono relativamente poco costosi, inodori, insapori, incolori; sono ritenuti sicuri [LD₅₀ topo 50 > 8 g/kg. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) 96 settimane > 1,2 g/kg] ed hanno un largo spettro di attività antimicrobica. Sono efficaci solo a pH acido e sono scarsamente solubili in acqua (l'estere più solubile è metilparabene); in quest'ultimo veicolo peraltro si idrolizzano lentamente ad acido *p*-ossibenzoico con conseguente perdita di attività antimicrobica.

Metabolismo

Ciascun parabene, in base al sostituente chimico in posizione *para*, ha una diversa solubilità e una differente attività antimicrobica. Con l'aumentare della lunghezza della catena alchilica, la solubilità in acqua si riduce mentre aumenta quella in olio¹⁴. Quanto maggiore è la liposolubilità, tanto più grande è la penetrazione nell'epidermide. L'assorbimento transepidermico, pertanto, aumenta con la lunghezza della catena dell'estere^{14,15}.

La biodisponibilità dei parabeni è maggiore per i preparati olio-in-acqua rispetto a quelli in vaselina^{16,17}. L'assorbimento percutaneo è influenzato dalla distribuzione relativa nelle fasi olio/acqua della formulazione, ed è inoltre alterato dalla presenza di vari surfattanti^{18,19}. Tutti i parabeni si ripartiscono nella fase olio, ma quelli con catene laterali più lunghe sono più solubili in olio, mentre quelli con catene più corte sono più solubili in acqua. Nelle formulazioni acqua-in-olio, pertanto, metilparabene necessita di una concentrazione più elevata per conservare l'efficacia²⁰.

Applicati sulla cute, i parabeni sono in parte metabolizzati dalle carbossiesterasi presenti nell'epidermide e nel sottocutaneo, le quali li idrolizzano in acido *p*-idrossibenzoico e rispettive catene laterali²¹. Le esterasi cheratinocitarie sono più attive nei confronti dei parabeni con catene più lunghe, mentre quelle del grasso

sottocutaneo sono più attive nei confronti dei parabeni con catene più corte²¹.

Sino a qualche tempo fa si riteneva che la porzione di parabeni assorbita dall'organismo fosse poi completamente metabolizzata dalle esterasi epatiche e renali ed escretata con le urine. Recenti studi hanno tuttavia evidenziato che i singoli parabeni non sono reperibili nel sangue e nel latte umani, mentre lo è l'acido *p*-idrossibenzoico, il loro principale metabolita²². In un altro studio²³, invece, è stato dimostrato che tracce di parabeni possono essere ritrovati nei vari tessuti umani non idrolizzati dalle rispettive esterasi. Come si vedrà in seguito, questi dati, insieme ad altre osservazioni circa l'attività cancerogena ed estrogenica, hanno fatto molto discutere negli ultimi anni circa l'impiego dei parabeni.

Attività antimicrobica

I parabeni hanno un largo spettro di attività, soprattutto nei confronti di funghi e lieviti; sono attivi anche contro i batteri Gram-positivi e molto meno contro la specie *Pseudomonas*, fra i più comuni contaminanti batterici Gram-negativi^{1,3,4,6}. L'attività antimicrobica aumenta con l'aumentare della lunghezza della catena alchilica, ed è per questo motivo che abitualmente i parabeni sono impiegati in combinazione fra loro al fine di incrementarne l'efficacia.

L'attività antimicrobica in cosmetica si rivela tuttavia insufficiente. Nelle emulsioni, infatti, i parabeni sono facilmente inattivati dalle sostanze emulsionanti e in acqua si idrolizzano lentamente con conseguente perdita di attività, tanto più rapidamente quanto più diverso dalla neutralità è il pH delle soluzioni. La combinazione con altri preservanti, quindi, risulta in un più ampio spettro di protezione contro gli insulti microbici, con conseguente maggiore capacità preservante. I biocidi più spesso associati ai parabeni sono i liberatori di formaldeide, in particolare imidazolidinil urea (Germall 115®), isotiazolinoni e fenossietanolo. Il sistema preservante parabeni-imidazolidinil urea si è dimostrato efficace anche contro *Pseudomonas (P.) aeruginosa*²⁴.

E' da sottolineare che l'associazione dei parabeni con altri preservanti è di fondamentale importanza in quanto alcuni microorganismi Gram-negativi, quali *Enterobacter (E.) cloacae*,

Acinetobacter, *Rhodopseudomonas palustris* e *Burkholderia (B.) cepacia*, contengono enzimi specifici che degradano i parabeni²⁵⁻²⁸. *B. cepacia* ha causato serie infezioni sistemiche mediante la contaminazione di un gel per apparecchio ad ultrasuoni preservato con soli parabeni: il ceppo del batterio isolato dal sangue dei pazienti era identico a quello isolato dal gel ed era capace di degradare i parabeni *in vitro*²⁸. In letteratura sono riportati vari altri episodi di infezioni nosocomiali da prodotti contenenti parabeni, contaminati con *E. cloacae* e *P. aeruginosa*²⁹⁻³².

Allergia da contatto

Potenziale sensibilizzante

Come dimostrato in due diversi studi, i parabeni sono dei deboli sensibilizzanti. Nel 1966 Kligman³³, mediante il maximization test, cercò di sensibilizzare 25 soggetti con metilparabene al 25%; il challenge con lo stesso estere fu eseguito al 10%. Soltanto uno dei 25 soggetti si sensibilizzò.

Nel 1973, Marzulli e Maibach³⁴ usarono il Draize test: per l'induzione della sensibilizzazione e per il challenge impiegarono metile e propilparabene fino al 10% ciascuno, con e senza sodio lauril solfato. Si sensibilizzò soltanto un soggetto su 397, e cioè lo 0,3% dei testati.

Incidenza della sensibilizzazione

Il primo caso di allergia da contatto ai parabeni fu riportato da Bonnevie³⁵ nel 1940 in una donna con reazione positiva ad etilparabene contenuto in un preparato antimicotico. La prevalenza di allergia da contatto ai parabeni oggi è generalmente bassa e varia nella letteratura mondiale da 0,1 a 4,2%^{1,5,7,36}. Solo in pochi studi si arriva a percentuali più alte: in questi casi, tuttavia, il numero di soggetti testati è molto basso, con l'inevitabile rischio di selezione degli stessi³⁷⁻⁴⁰. Da un'analisi di vari lavori non italiani dal 1969 al 2002, condotti su varie decine di migliaia di soggetti, emerge un'incidenza media di allergia del 2,4%³⁷⁻⁶⁹. In un recente lavoro francese, l'incidenza di reazioni positive è scesa dal 3,12% nel triennio 2002-2004 allo 0,19% nel biennio 2010-2011⁷⁰. Una bassa incidenza (1%) è stata evidenziata anche in uno studio europeo condotto in un periodo di 10 anni⁷¹.

In Italia, l'incidenza di allergia da contatto ai parabeni presenta andamento sovrapponibile a quello mondiale. In uno studio⁴ da noi condotto su 19.546 pazienti consecutivamente testati dal 1968 al 1991, la percentuale di reazioni positive dal 2,7% nel quadriennio 1968-1972 è scesa progressivamente all'1% nel quadriennio 1988-1991. La stessa incidenza è diminuita ulteriormente sino al valore di 0,18% nel biennio 2011-2012 (dati non pubblicati). Questi dati sono sovrapponibili a quelli ottenuti su tutto il territorio nazionale dal GIRDCA (Gruppo Italiano di Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) su 42.839 pazienti testati negli anni 1984-1993⁷². L'incidenza dell'allergia ai parabeni dell'1,35% evidenziata in questo studio è scesa allo 0,8% in una ulteriore indagine epidemiologica GIRDCA condotta negli anni 1994-1998 su 19.446 pazienti⁷³. In due altri studi, uno⁷⁴ del 1990 su 593 pazienti e l'altro⁷⁵ condotto nel biennio 1999-2000 su 2.924 soggetti, la percentuale di reazioni positive è risultata bassa, rispettivamente dello 0,7% e dell'1,1%. In un ulteriore lavoro più recente⁷⁶, condotto nel quadriennio 2000-2003 su 2.591 soggetti, i parabeni hanno dato risposta positiva nello 0,9% dei casi.

Cause di sensibilizzazione

Le prime segnalazioni di allergia da contatto si riferivano a concentrazioni piuttosto alte di parabeni in topici antimicotici (5%)³⁵ e antibiotici (2,4%)⁷⁷. Per questo motivo la concentrazione dei parabeni nei medicinali fu ridotta in seguito allo 0,1-0,5%.

La principale sorgente di sensibilizzazione è rappresentata dai medicinali topici. Questo dato fu segnalato per la prima volta negli Stati Uniti d'America (USA)⁷⁸⁻⁸⁰ e in Inghilterra⁸¹. I parabeni erano contenuti anche in bendaggi occlusivi per il trattamento delle ulcere da stasi^{82,83} e nei primi anni '70 del secolo scorso fu evidenziata una sorprendente alta incidenza di sensibilizzazione in pazienti con ulcere da stasi⁸⁴. Nel 1975 anche noi⁸⁵ abbiamo segnalato l'alta incidenza di reazioni positive in soggetti con ulcere da stasi. Dall'analisi delle reazioni positive osservate in 19.546 pazienti consecutivamente testati dal 1968 al 1991 per forme varie di dermatite da contatto, abbiamo inoltre potuto osservare come l'incidenza di sensibilizzazione variava in base al motivo d'impiego dei topici contenenti parabeni e allo stato della cute su cui gli stessi sono applicati⁴. Le

percentuali più alte di allergia erano associate a patologie quali ulcere da stasi (11%), traumi vari (8,5%) ed eczema ano-perianale (3%)^{4,86-89}. L'incidenza di sensibilizzazione è invece più bassa a livello delle mani interessate da dermatite da contatto professionale (2,2%) o disidrosi (1,9%) e nei soggetti con dermatite atopica (1,7%), e si riduce ulteriormente in caso di interessamento del volto per l'impiego, su cute in genere sana, di cosmetici (tabella II)^{4,90}. Da quanto sopra riportato, emerge che la sensibilizzazione è molto più comune quando i parabeni sono impiegati su cute per motivi vari danneggiata, e soprattutto in caso di preesistenti affezioni ad andamento cronico, quali le ulcere da stasi. Questi dati, confermati da altri Autori⁹¹⁻⁹⁴, permettono di valutare il rischio di sensibilizzazione in base alla motivazione d'impiego di topici contenenti parabeni (tabella III)^{4,95}. Lo stesso rischio di sensibilizzazione aumenta ovviamente con la durata della dermatite preesistente, la quale, peraltro, a causa della sopravvenuta complicità, si mostra non responsiva al trattamento^{72,92,96}. In uno studio multicentrico⁹⁷ su pazienti con ulcere da stasi croniche la percentuale di sensibilizzazione ai parabeni era del 3,1%; la stessa scendeva significativamente nei casi di durata dell'affezione inferiore ad un anno.

La dermatite da contatto professionale in cuochi e altri alimentaristi che maneggiano alimenti contenenti parabeni, pur se possibile, ha una scarsa incidenza⁹⁸.

E' infine universalmente noto che i cosmetici contenenti parabeni, quando usati su cute sana, raramente sono causa di sensibilizzazione^{1,3,4,7, 99-102}. Foti *et al*¹⁰³ hanno riportato un curioso caso di una severa reazione eczematosa in area genitale da uso di condom contenente un preparato ritardante a base di benzocaina e parabeni.

Tabella II - Incidenza di reazioni positive ai parabeni in 19.546 pazienti affetti da forme varie di dermatite sottoposti a patch test (1968-1991).

Dermatiti indagate	%
Ulceri da stasi	11,0
Lesione traumatica	8,5
Dermatite da contatto ano-perianale	3,0
Dermatite da contatto professionale delle mani	2,2
Disidrosi	1,9
Dermatite atopica	1,7
Dermatite da contatto del volto	1,0
Altre	0,1

Tabella III - Rischio di sensibilizzazione da contatto ai parabeni in rapporto alle motivazioni di impiego.

Patologie	Rischio di sensibilizzazione
Ulcere da stasi	Altissimo
Cute traumatizzata	Altissimo
Eczema ano-perianale	Alto
Dermatite da contatto	Moderato
Dermatite atopica	Moderato
Uso di cosmetici su cute sana	Basso

Quadro clinico

Ad oggi non è stato riportato un quadro clinico peculiare di sensibilizzazione ai parabeni. In genere l'allergia si sovrappone ad un preesistente eczema, il quale si aggrava, diventa resistente al trattamento e si cronicizza. Questo aspetto è stato enfatizzato già nel 1968 da Epstein¹⁰⁴ che ha definito l'allergia ai parabeni un "insidioso disturbo".

Patch test

Si è molto discusso circa la concentrazione ideale dei singoli parabeni nel mix per patch test. Le concentrazioni più alte della miscela si sono spesso rivelate più irritanti dei singoli esteri¹⁰⁵, mentre quelle più basse possono essere causa di reazioni deboli o di false negatività³⁶. La riduzione della concentrazione dei singoli esteri dal 5 al 3% ha elicitato risposte deboli e ciò ha indotto al ripristino della concentrazione più alta³⁶.

Le formulazioni in commercio dei singoli parabeni e quindi della miscela usata per i patch test differiscono fra loro e possono differire anche nell'ambito dei vari Gruppi di Studio (tabella IV). La gran parte dei Gruppi di studio europei usa oggi il mix al 16% costituito da metile, etile, propile e butilparabene, cisacuno al 4% in vaselina; come è noto, il benzilparabene non è più utilizzato, perchè dimostrato cancerogeno, anche se è presente ancora nel mix del TRUE Test.

Fino al 1984 negli USA veniva usata la concentrazione del 5% per ciascun parabene, poi ridotta al 3%; attualmente, tuttavia, i parabeni non sono presenti nella serie standard americana a causa della bassissima percentuale di risposte positive.

Per la diagnosi di allergia ai parabeni non sono validi i patch test con medicinali topici e cosmetici come tali; in questi prodotti, infatti, la bassissima concentrazione dei parabeni (in genere inferiore allo 0,3%) non è sufficiente ad elicitare risposte positive su cute sana nella

Tabella IV - Percentuali dei singoli esteri e della miscela di parabeni in formulazioni per patch test.

Ditte/Gruppi di studio	Concentrazioni totali	Concentrazioni dei singoli esteri				
		Etile	Metile	Propile	Butile	Benzile
NACDG*	12	3	3	3	3	0
SIDAPA**	16	4	4	4	4	0
Chemotechnique	16	4	4	4	4	0
FIRMA	16	4	4	4	4	0
Hal/Allergy	16	4	4	4	4	0
Trolab	16	4	4	4	4	0
TRUE test	15	3	3	3	3	3

Le sostanze sono disperse in vaselina

*North American Contact Dermatitis Group

**Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale

gran parte dei casi. Ciò è dimostrato indirettamente anche da uno studio¹⁰⁶ condotto su 19 soggetti allergici ai parabeni, in cui sono stati testati i 4 esteri (metile, propile, etile e benzile) in diluizioni scalari: uno o più esteri al 5% elicitarono risposta positiva nel 100% dei casi; il 68% dei soggetti reagiva alla concentrazione dell'1%; il 58% alla concentrazione dello 0,5% e il 26% a quella dello 0,1%. Le possibili false reazioni negative, oltre che alla bassa concentrazione dei parabeni, potrebbero essere legate, in caso di medicamenti topici, anche all'eventuale presenza negli stessi di un corticosteroide, il quale potrebbe sopprimere una reazione non molto intensa in sede di patch test su cute sana, ma non la reazione su cute lesa.

Reazioni fra parabeni

In soggetti allergici alla miscela la testificazione dei singoli costituenti evidenzia, nella gran parte dei casi, reazioni positive ad uno o più componenti. In uno studio⁴ su 45 soggetti allergici abbiamo ottenuto risposte positive in tutti i casi ad uno o più esteri: metilparabene ha dato reazioni positive nel 93,3% dei casi, etilparabene nel 46,6%, propilparabene e butilparabene nel 45%. In una ricerca del GIRDC¹⁰⁷ (la miscela era costituita da 5 componenti, ciascuno al 3%) non sono emerse rilevanti differenze nella frequenza di positività fra i singoli parabeni, anche se metilparabene è risultato più spesso positivo rispetto agli altri; da notare, tuttavia, che in 3 (20%) dei 15 soggetti studiati la risposta ai singoli esteri è stata negativa. Anche in una ricerca danese³⁶ è stato osservato che soltanto i 2/3 dei 60 soggetti indagati reagivano ad uno o più componenti della miscela, in particolare butile (50%), propile (35%) e benzilparabene (20%).

Reazioni fra parabeni e sostanze cosiddette di gruppo "para".

Le opinioni circa la possibilità di reazione crociata fra parabeni e sostanze cosiddette di gruppo *para* sono conflittuali. In letteratura vi sono alcune segnalazioni di sensibilizzazione crociata fra i due gruppi di sostanze^{7,108,109}. In accordo con Fisher¹³, noi non abbiamo osservato casi di vera reazione crociata fra parabeni e sostanze di gruppo *para*. La vasta ubiquità dei parabeni e il fatto che gli stessi prodotti a base di sostanze di gruppo *para* (anestetici locali, coloranti per capelli) contengono i parabeni come conservanti deporrebbero a favore di un fenomeno di cosensibilizzazione. Quand'anche in presenza di reazione positiva a parabeni non dovesse emergere dall'anamnesi una storia di precedente dermatite da essi indotta, si potrebbe considerare l'eventualità di una sensibilizzazione latente, senza mai manifestazioni obiettive, evenienza di frequente riscontro nella pratica clinica¹¹⁰⁻¹¹⁷.

Dal punto di vista chimico, i parabeni sono esteri dell'acido *p*-idrossibenzoico, mentre le sostanze di gruppo *para* sono esteri dell'acido *p*-aminobenzoico (PABA). Entrambi i gruppi però sono caratterizzati dall'anello aromatico benzenico i cui sostituenti in posizione "para", rispettivamente OH e NH₂, sono degli attivanti forti, con effetto di attivazione elettronica dell'anello e conseguente polarizzazione della molecola, che ne favorisce l'orientamento reattivo e quindi i meccanismi di addizione ad altre molecole proteiche.

Il problema dell'allergia crociata è tuttavia piuttosto complesso. L'identità funzionale del gruppo chimico, sia pure molto importante, non è sufficiente da sola a definire le comunemente dette allergie di gruppo. I recettori sono molto

sensibili al volume e alla forma, e le molecole pertanto devono avere dimensioni e geometria spaziale sovrapponibili per essere riconosciute dallo stesso recettore. Le vere reazioni crociate fra 2 sostanze sono dovute alla loro similitudine chimica e strutturale, alla metabolizzazione in prodotti similari ad una o all'altra, oppure alla loro metabolizzazione negli stessi composti. L'identificazione di risposte crociate nell'uomo è quindi particolarmente difficile se si tiene conto del fatto che i processi metabolici possono rendere simili molecole che *a priori* hanno poco in comune, e viceversa. Non è sempre possibile dunque trarre conclusioni dai risultati dei test cutanei, senza le specifiche conoscenze circa il metabolismo delle singole sostanze. La struttura di una molecola metabolizzata può talora essere molto diversa da quella della molecola di partenza, rendendo così difficile stabilire similitudini tra gruppi chimici e strutture. Solo gli studi sperimentali negli animali potrebbero chiarire questo complesso problema.

Dermatite da contatto sistemica

Poichè presenti in alimenti e medicinali per uso sistemico, i parabeni potrebbero indurre una dermatite da contatto sistemica in soggetti precedentemente sensibilizzati per via cutanea. Per quel che concerne gli alimenti, nei quali i parabeni sono contenuti in quantità talora non trascurabili (per esempio, maionese), non sono riportati in letteratura casi di dermatite da contatto sistemica.

Le osservazioni circa gli effetti avversi da medicinali sistemici contenenti parabeni sono eccezionali e peraltro non ben documentate¹¹⁸⁻¹²⁰. In 2 soggetti allergici, Fisher⁹⁶ eseguì scratch test (metilparabene allo 0,12% e propilparabene allo 0,012% in soluzione salina) e iniezioni intracutanee (metile e propilparabene 0,05 mg) e sottocutanee (metile e propilparabene 0,5 mg) senza riuscire a elicitare reazioni immediate o sistemiche. In uno studio¹²¹ su 14 soggetti allergici, in cui sono stati eseguiti test orali con capsule contenenti placebo o parabeni (una miscela di 100 mg di metile e 100 mg di propilparabene), sono stati evidenziati flare-up a livello delle mani di tipo disidrosiforme in 2 casi e flare-up del patch test positivo in uno dei 2 soggetti. Questi risultati

hanno significato incerto secondo gli Autori. Il test di esposizione orale con propile (5 mg) e metilparabene (20 mg) da noi^{102,122} eseguito rispettivamente in 40 e 25 pazienti allergici non ha elicitato alcun tipo di reazione.

Da quanto sopra riportato, emerge che il rischio di reazioni da contatto sistemiche è basso e potenzialmente più verosimile in caso di medicinali introdotti per via venosa o intramuscolare. In ogni caso sono necessari ulteriori studi con standardizzazione delle dosi di parabeni da utilizzare nei vari test di esposizione.

Il paradosso dei parabeni

Il termine paraben paradox è stato usato da Fisher¹²³ nel 1973 per descrivere 2 fenomeni. Il primo, riguardante la possibilità in un soggetto allergico di false reazioni negative quando i patch test vengono condotti con i prodotti del commercio contenenti parabeni, è stato discusso in precedenza a proposito dei patch test.

Il secondo paradosso nasce dalla seguente osservazione: soggetti allergici ai parabeni possono continuare ad usare cosmetici che li contengono a condizione che gli stessi vengano applicati su cute sana. Come si è detto in precedenza, i parabeni hanno capacità sensibilizzante soprattutto quando presenti in medicinali topici applicati su cute infiammata, eczematosa o ulcerata. La cute sana di un soggetto allergico, anche se sottile (palpebre), sembra tollerare i cosmetici con parabeni, a condizione che non sia stata sede di precedente dermatite; in questa evenienza, infatti, si può osservare un flare-up dell'affezione¹²³.

Vari fattori intervengono nel determinismo di questo paradosso. Innanzitutto la scarsa solubilità e il conseguente passaggio minimo transdermico dei parabeni nello strato corneo¹²⁴. Inoltre, a causa del loro basso coefficiente di ripartizione tra strato corneo e veicoli oleosi applicati, i parabeni rimangono preferenzialmente nel veicolo solvente (vaselina) o nel prodotto (emulsione cosmetica). Da vari studi emerge anche che nelle comuni emulsioni cosmetiche i parabeni si trasformano presto nei loro derivati di transesterificazione glicerici o di analoghi idrotropi (ad esempio, glicole propilenico, sorbitolo), ubiqui nei cosmetici^{125,126}. Ovviamente, detti fattori limitanti

vengono meno in presenza di barriera cutanea ridotta (cute dermatitica) o assente (ferite, ulcere), condizioni che permettono un rapido assorbimento ed un'alta concentrazione finale dei parabeni nel derma. In assenza di barriera cutanea cessa inoltre l'azione metabolizzante delle esterasi cheratinocitarie.

In un soggetto allergico, i patch test, eseguiti su cute sana, danno luogo a reazioni positive perchè condotti in condizione di massimo livello di stress elicittivo: le sostanze si testano alle più alte concentrazioni possibili non irritanti, in un veicolo il più idoneo (vaselina), sotto occlusione e per 48-72 ore, allo scopo di elicittare una minima risposta anche in presenza di soglia molto alta di sensibilizzazione. Talora, inoltre, allo scopo di favorire l'assorbimento di una sostanza si usano veicoli (dimetilsulfossido, transeutolo) in grado di alterare in qualche modo la barriera cutanea, rendendola più permeabile.

Nel caso dei parabeni non vi sono studi specifici sull'impatto del veicolo e dell'occlusione; alcuni dati, tuttavia, possono essere utili al riguardo. L'occlusione incrementa l'idratazione dello strato corneo del 5-50%¹²⁷. I parabeni sono lipofili e pertanto la loro penetrazione dovrebbe aumentare con il cambio di ripartizione fra strato corneo ed epidermide vitale durante l'occlusione. Di questo assunto si sono serviti Cross e Roberts¹²⁸, i quali hanno valutato *in vitro* la penetrazione attraverso l'epidermide umana di una miscela di esteri parabenici in veicoli diversi (una base unguento del commercio, etanolo, acetone) e l'effetto di un tempo di occlusione di 10 ore sul grado di flusso in ciascun sistema. Si è così visto che l'occlusione incrementa significativamente la diffusibilità dei parabeni di 8 volte in etanolo e 16 volte in acetone. Sorprendentemente, la stessa si riduce in caso di occlusione con la formulazione unguento. Vi è inoltre un significativo cambiamento nel flusso epidermico di ciascun parabene, con incrementi dello stesso dopo occlusione con i veicoli volatili (acetone ed etanolo) e riduzione dopo occlusione con l'unguento. Questi dati dimostrano che gli effetti dell'occlusione sono fortemente veicolo-dipendenti ed hanno importanti implicazioni nell'ottimizzazione delle tecniche occlusive con varie formulazioni topiche.

Orticaria da contatto

In letteratura è segnalata l'insorgenza di reazioni orticariose in sede di esposizione a prodotti contenenti parabeni; sembra rara invece la contemporanea evenienza di sintomi sistemici¹²⁹.

In uno studio¹³⁰ condotto su 664 pazienti allo scopo di determinare l'incidenza di reazioni immediate da contatto con gli allergeni della serie standard europea, si è visto che il 4,5% reagiva al mix di parabeni dopo 30 minuti; la rilevanza clinica delle stesse reazioni, tuttavia, non è discussa. Varie altre segnalazioni si riferiscono a casi singoli di orticaria da contatto, peraltro non ben documentati. Dopo 15 minuti dall'impiego di vari cosmetici, in un soggetto insorgevano lesioni pomfoidi; le stesse manifestazioni seguivano al test con applicazione topica di metile ed etilparabene al 5%¹³¹. Il test di trasporto passivo di Prausnitz-Kustner, impiegato in 2 occasioni, ha dato risultati positivi^{132,133}.

Reazioni immediate da prodotti sistemici

Le segnalazioni di reazioni immediate a prodotti sistemici preservati con parabeni sono rare e in genere riferite a singoli casi. In uno studio¹³³ in doppio cieco, condotto in anestesia endovenosa regionale con prilocaina allo 0,5% con o senza metilparabene allo 0,1%, l'8,5% di 200 soggetti ha sviluppato reazione immediata al composto contenente parabene e il 2% al solo anestetico. Le reazioni più comuni, quali prurito, angioedema, broncospasmo e dermatite generalizzata (spesso non ben documentata), sembrano legate ad anestetici locali o infusioni intravenose di cortisonici preservati con parabeni^{108,118,134-139}. Solo in alcuni dei suddetti studi, tuttavia, sono stati condotti test (challenge, test di inibizione della migrazione leucocitaria) mirati ad una evidenza patogenetica^{108,118,136,137}.

Parabeni e cancro della mammella

La più recente campagna contro i parabeni è legata al loro ritrovamento in tracce nei tessuti umani ed al risultato di alcuni studi dai quali ne emergeva l'attività cancerogena ed estrogenica. Nel 2002 tracce di parabeni

furono evidenziate in modelli animali e in linee cellulari di cancro della mammella¹⁴⁰. Nel 2003 fu pubblicato un articolo secondo il quale in donne che usavano deodorante e radevano le ascelle ci sarebbe potuta essere una più precoce insorgenza di cancro della mammella; in quel caso fu sospettato il ruolo dei sali di alluminio¹⁴¹. Nel 2004, da un altro studio emergeva un possibile legame tra l'uso di cosmetici contenenti parabeni e la presenza di questi ultimi nei tessuti cancerosi mammari¹⁴². Nel novembre 2005, sul mensile francese "Que choisir" (una rivista rivolta al consumatore) comparve un articolo¹⁴³ ("Moisturizing creams, your health is in danger") che allertava circa un possibile rapporto fra deodoranti e il più alto numero di casi di cancro della mammella a livello del quadrante superiore esterno, area molto vicina a quella ascellare di applicazione degli stessi prodotti.

Il lavoro di Darbre *et al* del 2004¹⁴² è stato in seguito molto criticato dal punto di vista metodologico. Dallo studio non emergeva un chiaro legame fra parabeni e cancro della mammella. Inoltre, non era stata indagata la presenza di eventuali tracce di parabeni in cellule sane e non era stata identificata la via di ingresso dei parabeni nel corpo, né la loro provenienza, alimentare o medicamentosa. Il campione di soli 20 tumori, per di più, fu ritenuto insufficiente. Anche vari studi successivi hanno inficiato il suddetto lavoro. La Commissione Francese di Cosmetologia dell'AFSSAPS (French Health Products Safety Agency), dopo aver analizzato il problema, concludeva che le concentrazioni dei parabeni nei cosmetici potevano ritenersi innocue¹⁴⁴. D'altra parte, la più alta incidenza di tumori nel quadrante superiore esterno della mammella può essere legata alla maggior quantità di tessuto mammario nella stessa zona¹⁴⁵, e nelle donne che usano deodoranti per ascelle non vi è una più alta incidenza di cancro della mammella¹⁴⁶. I deodoranti, peraltro, raramente contengono parabeni¹⁴⁷.

Altri dati meritano di essere ricordati. L'estere più spesso reperito nei tumori della mammella è il metilparabene, la cui attività estrogenica è quasi inesistente¹⁴⁸. E del resto, non tutti i tumori mammari sono estrogeno-dipendenti: la gran parte è legata all'età e alla genetica. Peraltro, il senso della circolazione ematica e linfatica è mammella-ascella e non viceversa. Da un ulteriore studio¹⁵⁰ è emerso

che la linea di cellule cancerose mammarie (MCF7) è stimolata da etile e butilparabene a concentrazioni rispettivamente 1.000 e 10.000 volte più alte di quella del 17 β -estradiolo e che l'espressione genica è diversa per i parabeni e gli estrogeni con diverse conseguenze sulla linea cellulare. Una recente revisione¹⁵¹ della letteratura ha infine portato alla conclusione che non vi è nessun rapporto tra parabeni e cancro della mammella. Ad oggi, pertanto, non sembra vi sia alcun legame tra cosmetici contenenti parabeni e cancro della mammella.

Parabeni e disturbi endocrini

Nel 1998, uno studio¹⁵² *in vitro* evidenziava una debole attività estrogenica dei parabeni, da 1.000 a 1.000.000 di volte superiore a quella del 17 β -estradiolo ma l'acido *p*-idrossibenzoico, il maggiore metabolita dei parabeni, non mostrava attività estrogenica. Al riguardo, da allora, sono stati condotti vari studi in animali e nell'uomo. Una ricerca in animali ha evidenziato che i parabeni, introdotti per via orale, sono assorbiti nel tratto gastro-intestinale, metabolizzati in acido *p*-idrossibenzoico e quindi rapidamente escreti per via urinaria. In base a questi risultati, European Food Safety Authority (EFSA) ha stabilito che la somministrazione orale di metile ed etilparabene in giovani ratti maschi non ha effetti sugli ormoni sessuali e sugli organi di riproduzione fino a dosaggi di 1.000 mg/kg/die, e pertanto ha considerato questo livello come esente da effetti avversi (NOAEL)¹⁵³. Per quel che riguarda propilparabene, sono stati evidenziati livelli ridotti di testosterone e riduzione del numero di cellule spermatiche. Pertanto, la dose di 10 mg/kg/die è stata considerata come il livello più basso per effetti avversi (LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level).

Nel 2008, esprimendo la propria opinione sui parabeni, il Committee on Consumer Safety (SCCS)¹⁵⁴ della UE ha stabilito che l'uso di metile ed etilparabene alle massime concentrazioni autorizzate (0,4% ciascuno, espresso in acido *p*-ossibenzoico) è esente da reazioni avverse. Per gli esteri propilico e butilico i risultati sono contrastanti e pertanto si consiglia il limite massimo di 0,19% (espresso come acido *p*-ossibenzoico)¹⁵⁵. Le leggi statunitensi, invece, permettono l'uso dello 0,4% per ogni parabene

(espresso come acido *p*-ossibenzoico), fino ad un totale di 0,8% per la miscela di più parabeni, senza prendere in considerazione la sicurezza d'impiego.

Nell'uomo, la capacità dei parabeni di agire sul sistema endocrino dipende dalla via di somministrazione e dalle proprietà farmaceutiche, e cioè dal loro passaggio transcutaneo e dal metabolismo nell'organismo. Uno studio *in vivo*¹⁵⁵, in cui i parabeni erano depositati su cute isolata da interventi chirurgici, ha dimostrato che quanto più le molecole sono lipofile, al variare della lunghezza del gruppo alchilico (butile>propile>etile>metile), tanto meno passano attraverso la cute. Ciò significa che in genere i parabeni a più basso peso molecolare (metilparabene) penetrano con più facilità e in maggiore profondità di quelli ad alto ingombro molecolare, i quali vengono trattiene dai lipidi di superficie. Ciò si spiega con il fatto che i parabeni sono molecole anfifiliche: al variare della catena alchilica, cambia il coefficiente di ripartizione fra acqua ed etanolo e pertanto l'estere metilico, con il più corto gruppo alchilico, rimane nella fase acquosa.

A conferma di quanto detto, un recente studio¹⁵⁶ ha calcolato l'assorbimento transcutaneo dopo applicazione topica di una crema contenente butilparabene al 2% (si ricorda che nei cosmetici la concentrazione massima consentita dell'estere butilico è dello 0,19%) in 26 volontari sani. La concentrazione massima dell'estere nel siero era di 135 µg, corrispondente allo 0,1% della dose somministrata, senza alcun effetto sul livello degli ormoni sierici. In un'altra ricerca¹⁵⁷ su 332 donne che usavano idratanti per il corpo contenenti parabeni, l'estere metilico è stato evidenziato nel 63% dei casi, l'etilico nel 23%, il propilico nel 19% e il butilico in nessun caso.

In definitiva, circa l'ipotesi dei parabeni come interferenti endocrini, in attesa di ulteriori studi nell'uomo, l'opinione di SCCS è la seguente: l'impiego nei cosmetici di metile ed etilparabene è esente da rischi, considerando sicure le concentrazioni previste per legge. I dati riguardanti butile e propilparabene sono al momento inadeguati, sia per quel che riguarda la riproduzione che per la tossicocinetica; pertanto il loro uso nei cosmetici può essere ritenuto sicuro a condizione che la concentrazione massima sia singolarmente pari a 0,19% (come acido)¹⁵⁸.

I problemi per i parabeni però non finiscono qui. Nonostante la suddetta raccomandazione di SCCS, nel gennaio 2011, in Danimarca veniva bandito l'uso di propile e butilparabene dai prodotti per bambini al di sotto dei 3 anni. Alla luce di questa decisione, SCCS ha riconsiderato il problema ed ha espresso la seguente opinione: i cosmetici contenenti parabeni, con esclusione dei prodotti specifici per la zona dei pannolini, possono essere ritenuti sicuri nei bambini di ogni età. In bambini al di sotto dei 6 mesi, rispetto ai parabeni presenti in prodotti cosmetici "leave-on" per la zona dei pannolini, il rischio di eventi avversi non può essere escluso, tenuto conto dell'immaturo metabolismo e della possibilità in tale sede di cute lesa. Alla luce dei dati attualmente disponibili, questo rischio non è quantificabile per la mancanza di informazione sull'esposizione sistemica. Durante la gravidanza, il feto viene protetto meglio, rispetto ai bambini più piccoli esposti ai parabeni per via cutanea, per la maggiore efficienza sistemica di inattivazione dei parabeni da parte della madre¹⁵⁹.

Ma la "saga dei parabeni", come giustamente è stata definita¹⁶¹, non è ancora finita. Infatti, il 3 marzo 2011 l'Assemblea Nazionale Francese approvava il divieto di utilizzo dei parabeni (divieto che deve passare al Senato per l'approvazione)^{160,161}. Ovviamente, decisioni del genere (peraltro politiche: la proposta è dei "Verdi") creano problemi in ambito di esportazioni/importazioni di prodotti cosmetici all'interno della stessa Europa, dal momento che la legge, e quindi la formulazione degli stessi prodotti, cambierebbe così da Paese a Paese. La decisione definitiva spetta comunque alla Commissione Europea, il massimo organo scientifico competente.

Commenti

La campagna contro i parabeni ha indubbi risvolti positivi con qualche aspetto negativo. L'incidenza di allergia da contatto ai parabeni negli ultimi anni è scesa dovunque a livelli quasi trascurabili. Rispetto al passato, quando la scelta era molto limitata, oggi disponiamo di un'ampia gamma di cosmetici privi di parabeni da raccomandare ai pazienti allergici agli stessi.

L'allergia ai parabeni, tuttavia, è ben nota e

documentata, e sostituirli con altri preservanti potrebbe rappresentare un rilevante rischio, e cioè quello di immettere sul mercato prodotti la cui tossicità ed allergenicità non sono ben documentate, oppure sostanze del tutto nuove con l'eventualità di nuove epidemie di sensibilizzazione da contatto. Questo rischio è storicamente avallato. La formaldeide negli anni '50 e '60 era il preservante più sensibilizzante. Essa fu sostituita negli anni '70 e '80 da Kathon CG® (metilisotiazolinone/metilcloroisotiazolinone), che si rivelò a sua volta fortemente allergizzante con epidemie di dermatite da contatto e conseguenti ovvie restrizioni sul suo impiego. Kathon CG® fu rimpiazzato negli anni '90 dall'Euxyl K400®, una miscela di fenossietanolo e metildibromocianobutano. Questa seconda sostanza si rivelò subito altamente allergizzante, tanto da essere poi bandita dai prodotti cosmetici dalla normativa europea. Da tutti gli studi degli ultimi anni emerge un rilevante incremento dell'allergia ai preservanti, quali Kathon CG®, formaldeide e sostanze che rilasciano formaldeide (quaternium 15, diazolidinilurea). Un recente studio, infatti, ha evidenziato che, per quel che riguarda i prodotti cosmetici "leave-on", il rischio di sensibilizzazione a metilisotiazolinone o alle sostanze che rilasciano formaldeide è di circa 5 volte maggiore di quello ai parabeni¹⁶².

Quanto sopra detto porta all'assunto che dal punto di vista della sicurezza un ingrediente del quale sono noti i potenziali rischi è più sicuro di un altro in uso da poco tempo o del tutto nuovo per il quale non si può disporre di rilevanti riscontri epidemiologici¹⁶³.

Ovviamente, la ricerca nel campo dei preservanti deve andare avanti, e qui si accenna alle più recenti evidenze. Nella formulazione dei cosmetici vengono adottate due strategie: creare "ostacoli" allo sviuppo batterico o impiegare antibatterici alternativi⁸. Nel primo caso si usano sostanze (alcuni glicoli: butilénico, pentilénico, propilénico; vari derivati caprilici) che con meccanismi diversi (chelare sostanze di cui i batteri si nutrono o distrutturare la membrana cellulare degli stessi) ostacolano lo sviluppo microbico. Gli antibatterici alternativi sono sostanze "non elencate" nella lista europea fra quelle ammesse, ma capaci a concentrazioni 10-50 volte superiori a quelle degli antibatterici "ufficiali" di inibirne la crescita. Sono proprio queste sostanze, assenti

appunto dalla lista ufficiale della legge cosmetica, che permettono alle aziende di riportare in etichetta la dicitura a nostro avviso equivoca "non contiene conservanti" (non contiene, cioè, conservanti elencati nella legge cosmetica della UE). L'agente al riguardo più noto è l'alcol etilico, il cui contenuto, quando superiore del 15-16% al contenuto di acqua, è in grado di inibire la crescita batterica nella gran maggioranza dei casi¹⁶³. A questa concentrazione, tuttavia, i valori di alcol possono essere non graditi dal consumatore; l'etanolo pertanto si usa al 5% e se ne potenzia l'effetto con altri accorgimenti.

Anche i conservanti alternativi cominciano a far parlare di sé in campo dermatologico: è il caso, per esempio, di etilesilglicerina, impiegata in emulsioni, rivelatasi capace di indurre allergia da contatto^{164,165}.

Di recente si è parlato di "hurdle technology", una strategia che consiste nel programmare ostacoli multipli all'inquinamento batterico, specifici per ciascun microrganismo¹⁶⁶. Un esempio è quello di particolari confezioni che impediscono l'ingresso dell'aria nel prodotto, oppure quello di ridurre, mediante appositi soluti e gelificanti, la frazione d'acqua "libera" (non legata o coordinata a molecole varie), che è quella che favorisce la crescita batterica. I batteri infatti non si sviluppano quando questa frazione di acqua è inferiore a 0,9 o, per alcuni di essi, a 0,6¹⁶⁷.

Conclusioni

L'incidenza di allergia da contatto ai parabeni, in passato relativamente bassa, è ulteriormente scesa nell'ultimo decennio, tanto da indurre alcuni gruppi di studio ad eliminare l'aptene dalle serie di screening per patch test. Noi riteniamo tuttavia che la presenza della miscela nella serie standard sia importante in quanto l'allergia ai parabeni è difficile da sospettare in base alle sole anamnesi e obiettività clinica.

Gli studi ad oggi disponibili in campo cosmetologico, farmaceutico e alimentare hanno escluso il ruolo causale dei parabeni nel cancro della mammella.

Per quel che riguarda la potenziale attività ormonale, si è dell'avviso che gli esteri metilico ed etilico sono sicuri alle concentrazioni autorizzate. Sono necessarie ulteriori ricerche nei

confronti degli esteri propilico e butilico, per i quali tuttavia il livello di rischio non è tale da giustificare la decisione della Danimarca.

Sono pure necessari studi sugli effetti circa la fertilità nell'uomo esposto durante i primi anni di vita: livelli di tossicità, rapporto con la durata di esposizione, reversibilità del danno dopo la sospensione dell'esposizione.

Infine, l'immissione sul mercato di nuove sostanze potrebbe riservare sorprese, non sempre positive. Si tenga comunque conto dell'evidenza decennale che i parabeni, per quel che concerne l'allergia da contatto, sono dei ben noti deboli sensibilizzanti.

Bibliografia

1. Cronin E. Contact dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980; 665.
2. Meneghini CL, Angelini G. Le dermatiti da contatto. Roma: Lombardo Ed., 1982; 77.
3. Fisher AA. Contact dermatitis. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986; 238.
4. Bonamonte D. Allergeni della serie standard. In: Angelini G, Vena GA (Ed). Dermatologia professionale e ambientale. Brescia: ISED, 1999; 451.
5. Andersen KE, White IR, Goossens A. Allergens from the standard series. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin J-P (Ed.). Textbook of contact dermatitis. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2001; 631.
6. Allison L, Cashman AL, Warshaw EM. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity and hormonal properties. *Dermatitis* 2005; 16: 57.
7. Richtschel RL, Fowler JF. Fisher's contact dermatitis. G. Hamilton: BC Decker Inc, 2008; 274.
8. Rigano L, Lionetti N. Conservanti in cosmetica: una finestra nella bufera. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2012; 66: 36.
9. Steinberg DC. Voluntary registration of cosmetics and frequency of preservative use. *Cosm Toil* 2008; 123: 47.
10. Steinberg DC. Voluntary registration of cosmetics and frequency of preservative use. *Cosm Toil* 2010; 125: 46.
11. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, et al. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 513.
12. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther* 2004; 17: 251.
13. Fisher AA. Contact dermatitis. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986; 585.
14. Twist IN, Zats JL. Influence of solvents on paraben permeation through idealized skin model membranes. *J Soc Cosmet Chem* 1986; 37: 429.
15. Lee CH, Kim HJ. A study on the absorption mechanisms of drugs through membranes. *Arch Pharm Res* 1994; 17: 182.
16. Schubert H, Baumbach N, Prater E, et al. Patch testing with parabens. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 245.
17. Sasseville D. Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol Ther* 2004; 17: 251.
18. Komatsu H. Percutaneous absorption of butylparaben in vitro. II. Effects of micellar trapping of the drug and percutaneous absorption of nonionic surfactants. *Chem Pharm Bull* 1984; 32: 3739.
19. Esposito E, Bortolotti F, Nastruzzi C, et al. Diffusion of preservatives from topical dosage forms: a comparative study. *J Cosmet Sci* 2003; 54: 239.
20. Han J, Washington C. Partition of antimicrobial additives in an intravenous emulsion and their effect on emulsion physical stability. *Int J Pharm* 2005; 288: 263.
21. Lobemeier C, Tschötschel C, Westie S, et al. Hydrolysis of parabenes by extracts from differing layers of human skin. *Biol Chem* 1996; 377: 647.
22. Nakazawa, H, Oda H, Fujisima H, et al. Analysis of chlorobenzenes, parahydroxybenzoic acid esters and herbicide in human subjects using GC/MS. A Report of the Research Fund of Health and Welfare of Japan. Tokyo: Ministry of Health and Welfare of Japan, 1999: 16.
23. Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 1845.
24. Rosen WE, Berke PA, Matzin T, et al. Preservation of cosmetic lotions with imidazolidinyl urea plus parabens. *J Soc Cosmet Chem* 1977; 28: 83.
25. Bertani I, Kojic M, Venturi V. Regulation of the p-hydroxybenzoic acid hydroxylase gene (pobA) in plant-growth-promoting *Pseudomonas putida* WCS358. *Microbiology* 2001; 147: 1611.
26. Valkova N, Lépine F, Valeanu L, et al. Hydrolysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) and their aerobic transformation into phenol by the resistant *Enterobacter cloacae* strain EM. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 2404.
27. Valkova N, Lépine F, Labrie L, et al. Purification and characterization of PrbA, a new esterase from *Enterobacter cloacae* hydrolyzing the esters of 4-hydroxybenzoic acid (parabens). *J Biol Chem* 2003; 278: 12779.
28. Hutchinson J, Runge W, Mulvey M, et al. Burkholderia cepacia infections associated with intrinsically contaminated ultrasound gel: the role of microbial degradation of parabens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 291.
29. Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ, et al. *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. *J Pediatr* 1998; 133: 640.
30. Wang SA, Levine RB, Carson LA, et al. An outbreak of gram-negative bacteremia in hemodialysis patients traced to hemodialysis machine waste drain ports. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 746.
31. Tresoldi AT, Padoveze MC, Trabasso P, et al. *Enterobacter cloacae* sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. *Am J Infect Control* 2000; 28: 258.
32. Valkova N, Lépine F, Bollet C, et al. PrbA, a gene coding for an esterase hydrolyzing parabens in *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter gergoviae* strains. *J Bacteriol* 2002; 184: 5011.
33. Kligman A. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 393.
34. Marzulli FN, Maibach HI. Antimicrobials: experimental contact sensitization in man. *J Cosmet Chem* 1973; 24: 399.
35. Bonnevie P. Overfølsomhed for aetylparaoxybenzoat (Mycoceten). *Nord Med* 1940; 6: 684.
36. Menné T, Hjorth N. Routine patch testing with paraben esters. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 189.
37. Fregert S, Hjorth N, Magnusson BF, et al. Epidemiology of contact dermatitis. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1969; 55: 17.
38. Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, et al. Dermatitis from applied medicaments. *Arch Dermatol* 1972; 106: 335.
39. Burry JN, Kirk J, Reid JG, et al. Environmental dermatitis: patch tests in 1,000 cases of allergic contact dermatitis. *Med J Aust* 1973; 2: 681.
40. Marzulli FN, Maibach HI. Status of topical parabens: skin hypersensitivity. *Int J Dermatol* 1974; 13: 397.
41. Brun R. Epidemiology of contact dermatitis in Geneva (1000 cases). *Contact Dermatitis* 1975; 1: 214.
42. Rudner EJ, Clendenning WE, Epstein E, et al. The frequency of contact sensitivity in North America 1972. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 277.
43. Lépine EM. Results of routine office patch testing. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 89.
44. Husain SL. Contact dermatitis in the west of Scotland. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 327.
45. Rudner EJ. North American Group results. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 208.

46. Blondeel A, Oleffe J, Achten G. Contact allergy in 330 dermatological patients. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 270.
47. Calas E, Castelain PY, Piriou A. Epidemiologie des dermatoses de contact à Marseille. *Ann Dermatol Venereol* 1978; 105: 345.
48. Camarasa JM. First epidemiological study of contact dermatitis in Spain - 1977. Spanish Contact Dermatitis Research Group. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1979; 59 (Suppl): 33.
49. Romaguera C, Grimalt F. Statistical and comparative study of 4600 patients tested in Barcelona (1973-1977). *Contact Dermatitis* 1980; 6: 309.
50. Edman B, Möller H. Trends and forecast for standard allergens in a 12-year patch test material. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 95.
51. Lynde CW, Warshawski L, Mitchell JC. Screening patch tests in 4190 eczema patients 1972-81. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 417.
52. de Groot AC, Weyland JW, Bos JD, et al. Contact allergy to preservatives (I). *Contact Dermatitis* 1986; 14: 120.
53. de Groot AC, Bos JD, Jagtman BA, et al. Contact allergy to preservatives (II). *Contact Dermatitis* 1986; 15: 218.
54. Vestey JP, Gawkrödget DJ, Wong WK, et al. An analysis of 501 consecutive contact clinic consultations. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 149.
55. Broeckx W, Blondeel A, Doooms-Goosens A, et al. Cosmetic intolerance. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 189.
56. Gollhausen R, Enders F, Przybilla B, et al. Trends in allergic contact sensitization. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 147.
57. Hogan DJ, Hill M, Lane PR. Results of routine patch testing of 542 patients in Saskatoon, Canada. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 120.
58. Enders F, Przybilla B, Ring J, et al. Patch test results in 1987 compared to trends from the period 1977-1983. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 230.
59. George ND, Srinivas CR, Balachandran C, et al. Sensitivity to various ingredients of topical preparations following prolonged use. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 367.
60. Fransway AF. The problems of preservation in the 1990s. II. Agents with preservative function independent of formaldehyde release. *Am J Contact Dermatitis* 1991; 2: 145.
61. Shehade SA, Beck MH, Hillier VF. Epidemiological survey of standard series patch test results and observations on day 2 and day 4 readings. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 119.
62. Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, et al. Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 276.
63. Marks JG jr, DeLeo VA. Standard allergens. In: Marks JG, DeLeo VA (Eds). *Contact and occupational dermatology*. Philadelphia: Mosby, 1997; 115.
64. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 911.
65. Schnuch A, Geier J, Uter W, et al. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 467.
66. Lestringant GG, Bener A, Sawaya M, et al. Allergic contact dermatitis in the United Arab Emirates. *Int J Dermatol* 1999; 38: 181.
67. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1996-1998. *Arch Dermatol* 2000; 136: 272.
68. Marks JG Jr, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1998-2000. *Am J Contact Dermatitis* 2003; 14: 59.
69. Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2000-2002 study period. *Dermatitis* 2004; 15: 1.
70. Castelain F, Castelain M. Parabens: a real hazard or a scare story? *Eur J Dermatol* 2012; 22: 723.
71. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 2002; 46: 207.
72. Sertoli A, Francalanci S, Acciai MC, et al. Indagine epidemiologica GIRDCA sulle dermatiti da contatto in Italia (1984-1993). Generalità sull'inchiesta e dati globali su 42.839 casi. *Boll Dermatol Allergol Profes* 1996; 11: 135.
73. Lisi P, Stingeni L, Pigatto P et al. Indagine epidemiologica GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) sulla dermatite da contatto in Italia (1994-1998). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2003; 57: 30.
74. Seidenari S, Manzini BM, Danese P et al. Patch and prick test study of 593 healthy subjects. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 162.
75. Giusti F, Neri F, Miglietta R, et al. I conservanti dei prodotti topici come causa di dermatite allergica da contatto. Studio su 2924 soggetti sottoposti a test epicutanei. *G Ital Dermatol Venereol* 2002; 137: 117.
76. Voudouris S, Silvani S, Bianchi T, et al. Sensibilizzazione ai conservanti contenuti nei cosmetici. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2004; 58: 16.
77. Hjorth N, Trolle-Lassen C. Skin reaction to ointments bases. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1963; 49: 127.
78. Schamberg L. Allergic contact dermatitis to methyl and propyl parabens. *Arch Dermatol* 1967; 95: 626.
79. Wiepper KD. Paraben contact dermatitis. *J Am Med Assoc* 1967; 202: 579.
80. Schorr WP, Mohajerin AH. Paraben sensitivity. *Arch Dermatol* 1986; 93: 721.
81. Budner EJ, Cronin E. Contact sensitivity to para-hydroxybenzoate esters. *Dermatol Digest* 1966; 5: 51.
82. Verbov J. Parabens in paste bandages. *Contact Dermatitis Newsletter* 1970; 8: 170.
83. Scharvill DE. Paraben-sensitivity. Reactivation of patch tests. *Contact Dermatitis Newsletter* 1971; 9: 211.
84. Maucher OM. Beitrag zur Kreuz-oder Kopplingsallergie aus Parahydroxybenzoesäureester. *Berufsdermatosen* 1974; 22: 183.
85. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 81.
86. Meneghini CL, Angelini G. Contact dermatitis in a group of patients with perianal eczema. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 183.
87. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergic contact dermatitis to some medicaments. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 263.
88. Angelini G, Vena GA, Giglio G, et al. Allergia da contatto e cute traumatizzata. *Boll Dermatol Allergol Profes* 1986; 1: 24.
89. Vena GA, Giglio G, Angelini G. Allergia da contatto in sede ano-perianale e genitale. *Boll Dermatol Allergol Profes* 1988; 3: 55.
90. Bonamonte D, Foti C, Carpentieri A, et al. Dermatite allergica da contatto in età pediatrica. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2010; 64: 1.
91. Fisher AA. Paraben dermatitis due to a new medicated bandage: the "paraben paradox". *Contact Dermatitis* 1979; 5: 273.
92. Davis KA, Guenther L, Wexler DM. Paraben sensitivity. *Can J Dermatol* 1992; 4: 198.
93. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 2002; 46: 207.
94. Machet L, Couhé C, Perrinaud A, et al. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 2004; 150: 929.
95. Wilkinson S, Wilkinson JD, Wilkinson DS. Medicament contact dermatitis: risk sites. *Boll Dermatol Allergol Profes* 1987; 2: 21.
96. Fisher AA. Allergic paraben and benzoyl alcohol hypersensitivity relationship of the "delayed" and "immediate" varieties. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 281.
97. Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, et al. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicenter study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 279.
98. Fisher AA. Dermatitis of the hands from food additives. *Cutis* 1982; 30: 304.

99. Simpson JR. Dermatitis due to parabens in cosmetic creams. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 311.
100. Foti C, Cassano N, Vena GA, et al. Allergia da contatto a conservanti di cosmetici. *Cosmetics and Toiletries* 1996; 6: 13.
101. Angelini G, Vena GA, Foti C, et al. Contact allergy to preservatives and perfumed compounds used in skin care products. *J Appl Cosmetol* 1997; 15: 49.
102. Angelini G, Vena GA. Dermatite da contatto da cosmetici. In: Angelini G, Vena GA (Eds). *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED, 1999; 686.
103. Foti C, Bonamonte D, Antelmi A, et al. Allergic contact dermatitis to condoms: description of a clinical case and analytical review of current literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004; 26: 481.
104. Epstein S. Paraben sensitivity: subtle trouble. *Ann Allergy* 1968; 26: 185.
105. Bucks DA, Master IR, Maibach HJ, et al. Bioavailability of topically administered steroids: a "mass balance" technique. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 29.
106. Hjorth N, Trolle-Lassen C. Skin reactions to ointment bases. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1963; 49: 127.
107. Ayala F, Lembo G, Balato N, et al. Studio sulle miscele di apteni impiegate nella serie standard per patch test. *Boll Dermatol Allergol Profes* 1988; 3: 203.
108. Johnson WT, DeStigter T. Hypersensitivity to procaine, tetracaine, mepivacaine and methyl paraben: report of a case. *J Am Dent Assoc* 1983; 106: 53.
109. Turchin J, Moreau L, Warshaw E, et al. Cross reactions among parabens, parafenylenediamine, and benzocaine. *Dermatitis* 2006; 17: 192.
110. Perisic S, Sofronic A, Jovovic D. Les études des facteurs étiologiques chez les dermatites de contact provoquées par le ciment. Berlin: Springer-Verlag, 1968; 291.
111. Rantuccio F, Meneghini CL, Riboldi A, et al. Lesame clinico-allergologico nelle visite di assunzione: 5 anni di osservazioni. *Atti Simposio Prevenzione delle dermatiti professionali*. Monte Porzio Catone, 25-26 maggio, 1970: 303.
112. Meneghini CL, Rantuccio F, Lomuto M. À propos de réactions de sensibilisation sur 281 cas. *Ann Derm Syph* 1972; 99: 161.
113. Prystowsky SD, Allen AM, Smith RW, et al. Contact sensitivity to nickel, neomycin, ethylenediamine and benzocaine in a general population: relationships between age, sex, history of exposure and reacting to standard patch tests. *Clin Res* 1978; 26: 301.
114. Peltonen L. Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 27.
115. Magnusson B, Möller H. Contact allergy without skin disease. *Acta DermVenereol* 1979; 85: 113.
116. Meneghini CL, Angelini G. Le dermatiti da contatto. Roma: Lombardo Ed. 1982; 102.
117. Angelini G, Vena GA. Dermatite allergica da contatto. In: Angelini G, Vena GA (Ed). *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED, 1999; 483.
118. Aeling JL, Nuss DD. Systemic eczematous "contact-type" dermatitis medicamentosa caused by parabens. *Arch Dermatol* 1974; 110: 640.
119. Kaminer Y, Apter A, Tyano S, et al. Delayed hypersensitivity reaction to orally administered methyl paraben. *Clin Pharmacol* 1982; 1: 469.
120. Corradori S, Peluso AM, Faccioli M. Systemic contact dermatitis due to parabens. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 238.
121. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Oral challenge with parabens in paraben-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 433.
122. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL. Allergia da contatto e reazioni secondarie ad additivi alimentari. *G Ital Dermatol Venereol* 1982; 117: 195.
123. Fisher AA. The paraben paradox. *Cutis* 1973; 1: 830.
124. Rigano L. Aspetti molecolari nell'allergia da contatto. In: Angelini G, Vena GA (Eds). *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED. Vol. II, 1999: 383.
125. Hensel A, Leisenheimer S, Muller A, et al. Transesterification reactions of parabens with polyols in aqueous solution. *J Pharm Sci* 1993; 84: 115.
126. Thompson MJ, Fell AF, Clark BJ. Studies on the potential interaction of paraben preservatives with sorbitol and glycerol. *J Pharm Biomed An* 1993; 11: 223.
127. Potts RO. Stratum corneum hydration: experimental techniques and interpretation of results. *J Soc Cosmetol Chem* 1986; 37: 9.
128. Cross SE, Roberts MS. The effect of occlusion on epidermal penetration of parabens from a commercial allergy test ointment, acetone and ethanol vehicles. *J Invest Dermatol* 2000; 15: 914.
129. Maibach HJ, Johnson HJ. Contact urticaria syndrome. *Arch Dermatol* 1975; 111: 726.
130. Katsarou A, Armenaka M, Ale I, et al. Frequency of immediate reactions to the European standard series. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 276.
131. Henry JC, Tschen EH, Beeker LE. Contact urticaria to parabens. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1231.
132. Aldrete JA, Johnson DA. Allergy to local anaesthetics. *J Am Med Assoc* 1969; 207: 356.
133. Kajimoto Y, Rosenberg ME, Kytta J, et al. Anaphylactoid skin reactions after intravenous regional anaesthesia using 0.5% prilocaine with or without preservative – a double blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 782.
134. Latronica RJ, Goldberg AF, Wightman JR. Local anesthetic sensitivity: report of a case. *Oral Surg* 1969; 28: 439.
135. Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P. Paraben allergy. *JAMA* 1977; 237: 1594.
136. Luebke NH, Walker JA. Discussion of sensitivity to preservatives in anesthetics. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 656.
137. Swanson JG. Assessment of allergy to local anesthetic. *Ann Emerg Med* 1983; 12: 316.
138. Fine PG, Dingman DL. Hypersensitivity dermatitis following suction-assisted lipectomy: a complication of local anesthetic. *Ann Plast Surg* 1988; 20: 573.
139. Sato K, Kazama JJ, Wada Y, et al. Hypersensitivity to paraoxybenzoic acid esters (parabens) in a dialysis patient. *Nephron* 2002; 92: 728.
140. Byford JR, Shaw LE, Drew MGB, et al. Aestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 49.
141. McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 479.
142. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, et al. Concentrations of paraben in human breast tumors. *J Appl Toxicol* 2004; 24: 5.
143. Sokolsky C. Cosmétiques. *Lenvers du décor*. Que Choisir 2005; 431: 16.
144. Pochet A, Rousselle C. Cosméto-vigilance. *Affsaps, Vigilance*. Bulletin n° 21, Mai 2004.
145. Rageth CJ. One step forward in proving that underarm cosmetic do not cause breast cancer. *Breast* 2005; 14: 85.
146. Mirick DK, Davis C, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Instit* 2002; 94: 1578.
147. Namer M, Luporisi E, Gligorov J, et al. L'utilisation de deodorants/antiperspirants ne constitue pas un risqué de cancer du sein. *Bull Cancer* 2008; 95: 871.
148. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 985.
149. European Commission Health & Consumer Protection, Directorate-General, Scientific Committee on Consumer Products. Extended opinion on parabens, underarm cosmetics and breast cancer. SCCP/0874/05. January 28, 2005.
150. Pugazhendhi D, Sadler AJ, Darbre PD. Comparison of the global gene expression profiles produced by methylparaben, n-butylparaben and 17-beta-oestradiol in MCF7 human breast-cancer cells. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 67.
151. Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: a critical review of the literature. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40 (Suppl 3): 1.
152. Routledge EJ, Parker J, Odum J, et al. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153: 12.
153. Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, et al. Lack of effect

- of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008; 83: 123.
154. European Commission Health & Consumer Protection, Directorate-General, Opinion on parabens. Calipa n° P82. Scientific Committee on Consumer Products. June 24, 2008.
 155. El Hussein S, Muret P, Berard M, et al. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis-dermis layers (ex-vivo study). *Exp Dermatol* 2007; 16: 830.
 156. Janjua NR, Mortensen GK, Andersson AM, et al. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butylparaben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ Sci Technol* 2007; 41: 5564.
 157. Sandanger TM, Huber S, Moe MK, et al. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011; 21: 595.
 158. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion SCCS/1348/10 on parabens. Directorate-General for Health and Consumers, 22 March 2011.
 159. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion SCCS/1348/10 in the light of the Danish clause of safeguard banning the use of parabens in cosmetic products intended for children under three years of age. Directorate-General for Health and Consumers, 10 October 2011.
 160. Paglialunga S. La saga dei parabeni. *Cosmet Technol* 2011; 14: 41.
 161. Paglialunga S. L'Europa unita è sempre più divisa. L'esempio dei parabeni in cosmetica, *Cosmet Technol* 2011; 14: 9.
 162. Schnuch A, Mildau G, Kratz EM, et al. Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 167.
 163. Pimon A, Alexandre V, Cupferman S, et al. Survival and inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* strains of various origin in the presence of ethanol. *IFSCC Magazine* 2007; 10: 111.
 164. Linsen G, Goossens A. Allergic contact dermatitis from ethylhexylglycerin. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 169.
 165. Stausbøl-Grøn B, Andersen KE. Allergic contact dermatitis to ethylhexylglycerin in a cream. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 193.
 166. Ambrogi V. Prodotti cosmetici autopreservanti. *Kosmetica* 2011; 10: 32.
 167. AFNOR Microbiological Guidelines. Document NF75-611, July 2007.

L'avvento degli inibitori delle proteasi nella terapia dell'infezione da epatite C: reazioni avverse dermatologiche

Cataldo Patruno¹, Matteo Megna¹, Nicola Balato¹, Luisa Di Costanzo¹, Maddalena Napolitano¹ e Filomena Morisco²

Riassunto. Reazioni cutanee avverse a farmaci (RAF) possono riscontrarsi in corso di trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) con peg-interferone (PEG-IFN)/ribavirina (RBV). I nuovi antivirali inibitori delle proteasi [telaprevir (TVR), boceprevir], hanno portato a miglioramenti significativi dei tassi di risposta virologica sostenuta, ma anche ad un aumento del rischio di eventi avversi cutanei rispetto alla terapia con PEG-IFN/RBV. Negli studi clinici su TVR, circa la metà dei pazienti trattati ha manifestato eruzioni cutanee. Più del 90% di questi eventi era di grado lieve o moderato. Solo nel 5% dei casi, l'evento avverso dermatologico ha portato alla sospensione di TVR. Gli eventi avversi cutanei insorti con la tripla terapia di combinazione con TVR sono stati generalmente simili a quelli osservati con PEG-IFN/RBV (xerosi, prurito ed eczema); tuttavia tali eventi avversi sono risultati molto più frequenti rispetto alla terapia con PEG-IFN/RBV (circa 56% vs 34%). Alcuni casi sono stati classificati come severe reazioni avverse cutanee, caratterizzate da significativa morbidità e mortalità, scarsa prevedibilità e da ricovero ospedaliero, essendo reazioni potenzialmente pericolose per la vita. E' quindi importante distinguere le diverse forme di RAF cutanea correlata ad inibitori delle proteasi, soprattutto nelle fasi iniziali, allo scopo di scongiurare l'evoluzione verso una reazione avversa severa. Appare chiaro, dunque, la necessità di un approccio multidisciplinare e di mutuo scambio tra figure professionali quali il dermatologo, l'epatologo, l'infettivologo, al fine di delineare le caratteristiche e gli indici di valutazione delle reazioni cutanee avverse nei confronti di tali farmaci e ciò al fine di instaurare il comportamento clinico più adeguato, anche allo scopo di ricorrere alla sospensione della terapia antivirale solo nei casi strettamente necessari.

Parole chiave: reazioni avverse a farmaci, inibitori delle proteasi, boceprevir, telaprevir, peg-interferone, ribavirina, terapia antivirale, epatite C.

Summary. *The advent of protease inhibitors in the treatment of hepatitis C infection: dermatological adverse reactions.* Dermatological adverse events (AEs) are an existing concern during treatment of hepatitis C. Effective management of AEs is a key point to prevent treatment discontinuation and optimize hepatitis C virus (HCV) infection eradication rates. Indeed, therapy with peg-interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV) is associated with well-characterized dermatological AEs. The addition of direct-acting antiviral agents or protease inhibitors (PINs) such as telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC) to PEG-IFN/RBV have led to significant improvements in sustained virologic response rates. However, they presented a significant increase in dermatological AEs. Skin rash and severe cutaneous adverse reaction (SCAR) have been reported. Skin rash severity has been graded in grade 1 (mild), 2 (moderate), and 3 (severe). In TVR trials, approximately half of treated patients had skin rash. More than 90% of these events were grade 1 or 2 (mild/moderate) and in the majority of these cases (about 92%) progression to a more severe grade did not occur. In a small number of cases (about 5%), the rash led to TVR discontinuation, whereupon symptoms commonly resolved. On the other hand, BOC induced skin AEs were less frequent respect to TVR (about 17% of treated patients had skin rash, whereas pruritus and xerosis were observed in about 22% of the cases). Generally, the management of PINs-induced rash is well planned and does not require PINs discontinuation. Indeed, the PINs prescribing information does not require drug discontinuation for grade 1 or 2 (mild/moderate) rashes, which can be treated with emollients/moisturizers and topical corticosteroids. However, approximately 5% of rashes observed in TVR trials were severe (grade 3), and a few cases were classified as SCAR, a group of rare conditions which are potentially life-threatening and strictly require treatment discontinuation. Generally, immediate PINs discontinuation is mandatory for grade 3 rash. RBV and/or PEG-IFN must be interrupted within days of stopping TVR if there is no improvement, or sooner if it worsens. In case of suspicious or confirmed diagnosis of SCAR, all medications must be discontinued. In

¹Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II; ²Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università degli Studi di Napoli Federico II. Dr. Cataldo Patruno, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: cataldopatruno@libero.it).
Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.
Accettato per la pubblicazione il 7 agosto 2013.

conclusion, dermatological AEs with PINs-based triple therapy are more frequent than those observed with PEG-IFN/RBV only, so they will become an even more important consideration for HCV-treating physicians. In the majority of cases antiviral therapy discontinuation is not required, whereas in a very limited percentage of cases they can be very severe needing treatment interruption, prompt therapies and close follow-up. Therefore, it is important to strictly follow patient with PINs-related cutaneous AEs. Effective management strategies are of a great importance in limiting the severity and the impact of dermatological side effects on treatment outcomes. As a result, multidisciplinary approach and mutual exchange between the dermatologist, the hepatologist, and the infectious disease specialist, seems to be necessary in order to define characteristics and grading of cutaneous AEs to PINs. These collaborations are strictly advised in order to establish the most appropriate clinical behavior and limit the discontinuation of the antiviral therapy only when it is strictly necessary.

Key words: adverse drug reactions, protease inhibitors, boceprevir, telaprevir, peg-interferon, ribavirin, antiviral therapy, hepatitis C.

Introduzione

Si calcola che, attualmente, il virus dell'epatite C (HCV) infetti circa 170 milioni di individui nel mondo¹. I pazienti con epatite C cronica possono in particolare sviluppare cirrosi e carcinoma epatocellulare^{2,3}. La terapia combinata con peg-interferone (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) per 48 settimane è risultata efficace nell'eradicazione del genotipo 1 dell'HCV⁴, il quale rappresenta il genotipo dominante per la l'epatite C cronica¹. Tuttavia, il tasso di risposta virologica sostenuta (sustained viral response: SVR) per il trattamento di pazienti naive sembrerebbe essere inferiore al 50%^{5,6}. Il regime di ritrattamento per i pazienti che non raggiungono SVR è limitato dalle modifiche della dose e della durata del trattamento con PEG-IFN/RBV. E' noto che pazienti affetti da HCV che non raggiungono SVR con la tradizionale terapia di combinazione presentano un rischio elevato di sviluppare cirrosi scompensata e carcinoma epatocellulare⁷. L'aggiunta di nuovi farmaci, gli agenti antivirali ad azione diretta [telaprevir (TVR), boceprevir (BOC)], al regime terapeutico con PEG-IFN/RBV rappresenta pertanto una nuova era nel trattamento dell'epatite C.

TVR e BOC, sono inibitori selettivi, reversibili della serina proteasi NS3/4A dell'HCV^{8,9} e sono somministrati per via orale. Studi di efficacia clinica relativi al trattamento di pazienti naive con genotipo 1 sono stati condotti al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di TVR¹⁰⁻¹³ e di BOC^{14,15}. I tassi di SVR raggiunti con la tripla combinazione (PEG-IFN/RBV + TVR o BOC) erano significativamente più alti rispetto a quelli ottenuti dalla sola terapia tradizionale (65-75%)¹⁶.

Le terapie antivirali per HCV, sia tradizio-

nali che innovative, sono associate ad eventi avversi di natura dermatologica che potenzialmente sono in grado di minare il percorso terapeutico e quindi l'eradicazione dell'infezione virale. In particolare, eventi avversi di natura dermatologica sono stati riportati con una maggiore frequenza negli studi clinici con TVR^{10-13,17,18} e BOC^{14,15}. Una gestione efficace di tali eventi è fondamentale per evitare la sospensione del trattamento e ottimizzare i tassi di eradicazione dell'infezione da HCV. Mentre gli eventi avversi e le interazioni farmaco-farmaco sono generalmente ben stabiliti per la terapia standard con PEG-IFN/RBV^{5,19,20}, l'immissione dei nuovi antivirali sta determinando un cambiamento dei molteplici fattori da prendere in considerazione nella gestione globale del paziente con infezione da HCV. In particolare, è necessario focalizzare l'attenzione sugli eventi avversi che si evidenziano durante il trattamento, in modo che il loro impatto sul risultato terapeutico possa essere limitato. Particolarmente importanti sono gli effetti collaterali cutanei, sia per quanto riguarda la frequenza che l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Pertanto, la classificazione e la standardizzazione della gestione di tali eventi si rendono necessarie al fine di avere a disposizione strumenti oggettivi di valutazione, anche per poter identificare i quadri che esigono necessariamente la sospensione del trattamento da quelli che, invece, richiedono solamente monitoraggio e/o trattamento. Difatti, è importante rammentare che, allo scopo di evitare il fallimento della terapia con BOC o TVR, tale terapia non deve essere interrotta. L'interruzione della somministrazione di ambedue i farmaci è infatti definitiva, in quanto non sono raccomandati né la risomministrazione né la riduzione del

dosaggio anche a causa del forte incremento del rischio di resistenze^{17,21-23}.

Eventi avversi cutanei

L'utilizzo degli inibitori delle proteasi (TVR o BOC), in regime terapeutico di combinazione con PEG-IFN/RBV, è in grado di assicurare un significativo miglioramento della SVR in pazienti con HCV di genotipo 1 ma, al contempo, è stato associato ad un aumento della frequenza di diversi eventi avversi rispetto alla terapia tradizionale con solo PEG-IFN/RBV. In studi placebo-controllati di fase II e III, i più comuni eventi avversi che si sono verificati con TVR con significatività maggiore rispetto al placebo ($p < 0,01$) includevano diverse forme di rash cutaneo, prurito, anemia e disturbi gastrointestinali (sintomi anorettali, nausea e diarrea)^{12,13,17}. In particolare, gli eventi avversi cutanei erano i più frequenti in assoluto. Per quanto riguarda BOC, studi di fase III riportavano come più comuni eventi avversi anemia, nausea, diarrea, disgeusia e astenia; meno comuni dei precedenti erano invece quelli dermatologici, come prurito e rash cutaneo^{14,15,21,24}.

Per quanto riguarda le reazioni cutanee è necessario delineare le differenze tra quelle legate all'utilizzo della terapia convenzionale a quelle correlate, invece, all'utilizzo dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta. Le manifestazioni dermatologiche legate al trattamento con PEG-IFN/RBV sono ben note e tendono a costituire un'entità abbastanza uniforme: prurito generalizzato e xerosi cutanea, talvolta papule eritematose e piccole vescicole anche confluenti in chiazze eczematose, spesso escoriate, prevalentemente localizzate alle estremità e su siti cutanei maggiormente esposti alla frizione²⁵. Questi quadri possono essere gestiti attraverso l'approccio clinico utilizzato per l'eczema cronico (corticosteroidi topici ed emollienti), e di solito non comportano l'interruzione del trattamento²⁶. Il regime terapeutico PEG-IFN/RBV sembrerebbe anche in grado di slantizzare o comunque favorire la comparsa di alopecia, psoriasi e lichen planus²⁷.

Si stima che gli eventi avversi di natura dermatologica possano essere più frequenti e gravi con regimi di associazione tripla (PEG-IFN/RBV + TVR o BOC) piuttosto che con la terapia

tradizionale PEG-IFN/RBV, come riportato da numerosi studi clinici^{12-15,17,18}. Difatti, in studi placebo-controllati di fase II e III, in cui 2.012 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di TVR, circa il 55% dei pazienti ha sviluppato un'eruzione cutanea rispetto al circa 33% dei pazienti trattati con solo PEG-IFN/RBV²⁷.

Le eruzioni cutanee riportate in corso di terapia con TVR sono principalmente eczematose e pruriginose, anche se in alcuni casi sono stati riportati aspetti maculo-papulosi. L'istologia è di tipo eczematoso, prevalendo la spongiosi epidermica; coesiste un infiltrato linfoide/eosinofilo, con localizzazione prevalentemente perivasale. Quindi, gli aspetti clinici ed istopatologici di tale manifestazione, sebbene più estesa e grave, sono molto simili a quelli riscontrati in corso di terapia con PEG-IFN/RBV.

Nella tabella 1 è riportata la classificazione delle reazioni cutanee avverse a TVR attualmente impiegata^{12,13,17,27}. Tale grading deriva da studi clinici di fase III, e pertanto, la partecipazione di specialisti dermatologi nella loro stesura è stata marginale.

Reazioni cutanee lievi, moderate e gravi (grado 1, 2 e 3)

La maggior parte (>90%) delle eruzioni cutanee verificatesi negli studi clinici sul TVR sono lievi o moderate (grado 1 e 2), con il coinvolgimento di meno del 30% della superficie corporea; la progressione verso una forma maggiormente severa di rash non è comune (<10%)^{17,27}. Nel complesso, l'incidenza di eruzione cutanea di grado 3 (principalmente eczematoso, pruriginoso e coinvolgente più del 50% della superficie corporea) è del 4,8% vs 0,4% di PEG-IFN/RBV¹⁷.

Circa il 50% delle eruzioni cutanee da TVR si sviluppano durante le prime 4 settimane di trattamento; le rimanenti si verificano tra la 5^a e la 12^a settimana di terapia.

Il tempo medio di comparsa del rash (ogni grado) è di 25 giorni (range 1-350 giorni)²⁷. Pertanto, le eruzioni cutanee associate a TVR possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento.

Il rash ha condotto alla sospensione del solo TVR nel 5,8% dei pazienti e dell'intera terapia di combinazione nel 2,6% dei pazienti rispetto a quelli che ricevevano la terapia tradizionale, gruppo nel quale non si era verificato nessun

Tabella I – Classificazione e gestione delle reazioni avverse cutanee alla triplice terapia di combinazione con telaprevir (TVR)^{12,13,17,27}

Estensione e caratteristiche delle reazioni cutanee	Raccomandazioni
<i>Eruzione lieve (grado 1)</i> Eruzione cutanea localizzata e/o con una limitata estensione	Monitorare la progressione dell'eruzione cutanea e l'eventuale comparsa di sintomi sistemici fino a che il quadro non si sia risolto
<i>Eruzione moderata (grado 2)</i> Eruzione diffusa (<50% superficie corporea)	Monitorare la progressione dell'eruzione cutanea e l'eventuale comparsa di sintomi sistemici fino a che il quadro non si sia risolto Considerare la possibilità di una consulenza dermatologica Per l'eruzione cutanea moderata che progredisce verso un'eruzione di grado severo dovrebbe essere considerata l'interruzione definitiva della terapia con TVR. Se l'eruzione cutanea non migliora entro 7 giorni dalla sospensione di TVR, anche RBV deve essere discontinuata. L'interruzione di RBV può essere effettuata anche più precocemente, specie se l'eruzione cutanea peggiora nonostante la sospensione di TVR. PEG-IFN può essere continuato se non vi sono indicazioni per la sua interruzione. Per l'eruzione cutanea moderata che progredisce verso una SCAR, è necessario interrompere in modo permanente il trattamento con TVR (vedi sotto)
<i>Eruzione grave (grado 3)</i> Estensione dell'eruzione >50% superficie corporea o eruzione associata a significativi sintomi sistemici, ulcerazioni delle mucose, lesioni a bersaglio e/o distacco epidermico	Sospendere in maniera immediata il trattamento con TVR Effettuare una consulenza dermatologica Monitorare circa la progressione dell'eruzione cutanea verso una SCAR e la comparsa di sintomi sistemici fino a che il quadro non si sia risolto Il trattamento con PEG-IFN e RBV potrebbe essere continuato. Se non si osserva un miglioramento entro 7 giorni dalla sospensione di TVR, dovrebbe essere considerata la sequenziale o simultanea sospensione di RBV e/o di PEG-IFN. Se vi è indicazione medica, potrebbe essere necessaria una interruzione più precoce di PEG-IFN e di RBV.
<i>Eruzione cutanea grave (severe cutaneous adverse reactions: SCAR)</i> Eruzione bollosa generalizzata, DRESS, SJS/TEN, AGEP, eritema multiforme	Immediata interruzione del trattamento con TVR, PEG-IFN e RBV Effettuare una consulenza dermatologica

RBV = ribavirina; PEG-IFN = peg-interferone; DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis; AGEP = acute generalized exanthematous pustulosis

caso di sospensione secondaria ad effetti collaterali dermatologici. Dopo la fine del trattamento con TVR o la sua sospensione, i sintomi cutanei migliorano e di solito il rash risolve, anche se le eruzioni cutanee possono richiedere anche diverse settimane per la completa remissione.

Un altro evento avverso dermatologico spesso riportato con l'utilizzo di TVR è il prurito. Esso è stato generalmente segnalato quando era presente anche un'eruzione cutanea, ma può manifestarsi pure senza la presenza di lesioni cutanee. Il prurito può essere invalidante, ridurre la qualità di vita, ma da solo raramente è causa di interruzione della terapia.

Reazioni cutanee severe (grado 4)

Soltanto pochi casi di reazioni avverse cutanee verificatesi negli studi clinici con TVR sono state classificate come SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reaction). L'inclusione in tale gruppo prevede che vengano rispettati tutti i seguenti criteri: I) significativa morbilità e mortalità, con necessità di ricovero ospedaliero, II) reazione cutanea non prevedibile e III) indotta il più delle volte da farmaci^{28,29}. Le SCAR possono essere pericolose per la vita se non riconosciute o non gestite in tempo, richiedendo l'immediata interruzione del trattamento antivirale.

In studi controllati con placebo di fase II

e III su TVR, 11/2012 pazienti (0,5%) hanno riportato reazioni registrate come reazioni correlate a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS) e 3/2012 pazienti (0,1%) sono stati sospettati di avere sviluppato la sindrome di Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome; SJS)^{17,27}. Tra gli 11 casi segnalati di DRESS, 3 sono stati confermati da una valutazione retrospettiva e sistematica da parte di 3 esperti dermatologi. Per quanto concerne i 3 casi di SJS, uno si è verificato 11 settimane dopo che il trattamento con TVR era stato interrotto e quindi non è stato associato alla terapia con TVR; gli altri 2 si sono verificati durante la fase di trattamento con TVR, uno è stato considerato come possibile da dermatologi esperti e l'altro come probabile. Tutte queste severe reazioni cutanee sono risolte con l'interruzione del trattamento^{17,27}.

La SJS, la necrolisi epidermica tossica (toxic epidermal necrolysis; TEN) e la DRESS hanno una presentazione clinica molto diversa, ma anche un diverso grado di gravità. La SJS e la TEN sono eventi molto acuti, con un tasso di mortalità del 25% circa durante l'ospedalizzazione^{28,29}. Il tasso di mortalità per SJS è stimato al 13%, quello di TEN al 39%³⁰. La DRESS, invece, è una sindrome più progressiva e meno grave, con una mortalità di circa il 10%²⁸⁻³². Entrambe le reazioni richiedono una precoce diagnosi per una corretta gestione che prevede, ovviamente, l'immediata interruzione del trattamento. Una precisa documentazione e ricerca di fattori del rischio sono inoltre necessari per quantificare adeguatamente il rischio della condizione clinica, in maniera tale da attuare il comportamento terapeutico più adeguato. In ogni caso, il meccanismo di sviluppo delle eruzioni cutanee correlate a TVR rimane ancora sconosciuto.

Gestione

L'obiettivo deve essere quello di fornire ai pazienti la miglior possibilità di eradicare l'infezione da HCV, continuando la terapia antivirale e gestendo gli effetti collaterali eventualmente sviluppati. Tuttavia, per evitare di esporre i pazienti al rischio di gravi reazioni in particolare cutanee è necessario poter essere in grado di distinguere le forme lievi

da potenziali reazioni di grado 3 o da SCAR. Nella tabella I sono riassunte informazioni e raccomandazioni relative alla classificazione e al monitoraggio delle reazioni dermatologiche, all'eventuale interruzione del trattamento antivirale con TVR, PEG-IFN e RBV¹⁷.

Reazioni cutanee lievi, moderate e gravi (grado 1, 2, 3)

In caso di eruzioni cutanee di grado 1 o 2, i pazienti possono beneficiare anche della sola terapia topica che di solito è sufficiente a limitare i sintomi e a permettere la continuazione di un'ottimale terapia antivirale. Creme emollienti possono essere efficaci nell'alleviare le reazioni eczematose. Gli emollienti dovrebbero essere applicati con attenzione, iniziando la distribuzione alle mani, ai piedi e alle aree intorno alle grandi articolazioni, per poi progredire al tronco, alle estremità, terminando al volto, al collo e alle pieghe. L'applicazione dovrebbe essere fatta entro pochi minuti dalla doccia o dal bagno e ripetuta ogni giorno. Le eruzioni cutanee più intense possono essere trattate anche con corticosteroidi topici, preferendo quelli di classe terza. Il dosaggio può essere misurato dalla cosiddetta "fingertip rule": il quantitativo di prodotto topico, espresso da un contenitore/tubo con imbocco pari a 0,5 cm e corrispondente alla lunghezza di un polpastrello, risulta sufficiente per trattare una superficie cutanea equivalente al doppio dell'area rappresentata di un palmo di mano del paziente. Valutando la superficie cutanea interessata in tale maniera è possibile dosare accuratamente la quantità di corticosteroidi topici richiesti per un dato intervallo di trattamento. Per quanto concerne i farmaci sistemici, gli antistaminici sono stati quelli più utilizzati per alleviare il prurito.

Il trattamento con TVR deve essere interrotto immediatamente se il paziente presenta una eruzione valutabile almeno come grado 3, per la maggiore probabilità di evoluzione in forme più gravi. In tal caso è ancora possibile il trattamento con i soli corticosteroidi topici senza la sospensione del trattamento antivirale con PEG-IFN/RBV. L'interruzione di RBV (con o senza quella di PEG-IFN) è richiesta se il rash cutaneo non migliora entro i primi 7 giorni di sospensione della terapia con TVR, o anche più precocemente in caso di peggioramento.

ramento dell'eruzione cutanea. Il paziente dovrà anche limitare l'esposizione al sole e/o a fonti di calore.

Nel caso di un evento di grado 1, si raccomanda che il paziente sia rivalutato dopo 2-4 giorni. I pazienti con un evento di grado 2 dovrebbero essere valutati al giorno 2, mentre quelli con reazioni di grado 3 richiedono un follow-up nei giorni 1, 3 e 7. Ulteriori regolari follow-up dei pazienti sono poi necessari fino a quando la reazione si sia completamente risolta.

Reazioni cutanee avverse severe (grado 4)

Alcuni criteri clinici e biologici potrebbero aiutare a distinguere tra le forme meno gravi e quelle che possono evolvere in SCAR. In particolare, per la DRESS si annoverano l'esordio tra la 5^a e la 10^a settimana dopo la prima dose di TVR, la progressione rapida verso l'esantema, la febbre prolungata (>38,5°C) che non è correlata all'iniezione di PEG-IFN, e l'edema del volto. Devono essere valutati anche alcuni fattori di conferma: aumento di volume dei linfonodi (almeno due stazioni), eosinofilia ($\geq 700/\mu\text{l}$ o $\geq 10\%$), linfociti atipici, coinvolgimento degli organi interni (aumento di transaminasi e di creatinina pari o superiore, rispettivamente, a 200% e 150% rispetto ai valori basali)²⁷. Per i pazienti che presentano esantema rapidamente progressivo, dolore cutaneo, lesioni a bersaglio, coinvolgimento delle mucose in almeno due siti, vescicole, bolle o distacco epidermico non solo nel sito di iniezione del PEG-IFN, deve essere posto il sospetto di SJS e TEN²⁷.

In caso di SCAR, ogni trattamento antivirale deve essere interrotto immediatamente e il paziente deve essere ospedalizzato e trattato secondo quanto previsto per la diagnosi^{12,13}.

Conclusioni

A causa delle possibili gravi conseguenze del fallimento del trattamento in pazienti con infezione cronica da HCV, ottimizzarne l'efficacia e la sicurezza è essenziale al fine di prevenire lo sviluppo di morbilità e aumentare i tassi di sopravvivenza. La gestione di eventi avversi durante il trattamento antivirale svolge un ruolo importante nel migliorare l'aderenza

alla terapia e nel ridurre al minimo i casi di interruzione della terapia. Mentre le interazioni farmaco-farmaco e gli eventi avversi sono generalmente ben stabiliti per quanto concerne la terapia standard con PEG-IFN e RBV, l'aggiunta di agenti antivirali ad azione diretta (TVR, BOC) come parte di un regime di terapia tripla è in grado di modificare sensibilmente i fattori da prendere in considerazione nella gestione del paziente. Gli inibitori delle proteasi in combinazione con PEG-IFN/RBV, se da una parte hanno portato ad un significativo miglioramento della risposta virologica sostenuta in pazienti con HCV di genotipo 1, dall'altra sono stati associati ad un aumento della frequenza di eventi avversi rispetto alla terapia con solo PEG-IFN/RBV. In particolare, gli eventi avversi di natura dermatologica sono risultati tra i più frequenti. Effetti avversi cutanei tra cui rash e prurito si verificano più frequentemente con il regime terapeutico a base di TVR che con quello tradizionale con i soli PEG-IFN e RBV. Per quanto riguarda BOC, invece, gli eventi avversi cutanei sono meno frequenti rispetto a TVR, essendo molto più comuni l'anemia e manifestazioni gastrointestinali. In ogni caso, questi eventi avversi sono generalmente gestibili e non conducono necessariamente all'interruzione del farmaco. Difatti, negli studi sui TVR, circa la metà dei pazienti trattati ha manifestato eruzioni cutanee; tali manifestazioni sono state lievi o moderate in più del 90% dei casi e non hanno richiesto l'interruzione del farmaco, potendo essere gestite spesso anche con la sola terapia topica. Tuttavia, circa il 5% delle eruzioni cutanee verificatesi in corso di terapia con TVR sono state gravi, necessitando della immediata sospensione del trattamento.

Emerge dunque la necessità di una stretta collaborazione tra la figura del dermatologo e quelle dell'epatologo e dell'infettivologo al fine di definire in modo accurato ed il più oggettiva possibile le caratteristiche delle eventuali reazioni avverse cutanee, in maniera tale da individuare precocemente il loro grado di gravità per poter discernere le condizioni che necessitano della sospensione della terapia antivirale da quelle in cui l'eruzione cutanea non può costituire motivo di rinuncia ad essa, ovvero differenziare già in fase iniziale le forme lievi dalle SCAR. Tutto questo perché, per farmaci di così recente utilizzo come

TVR e BOC, non sono ancora stati approfonditi da esperti in materia le caratteristiche delle manifestazioni dermatologiche ad esso correlate, così come i sistemi proposti per la valutazione dell'estensione cutanea risultano obsoleti e non completamente idonei. Risulta quindi centrale il ruolo del dermatologo nella classificazione dei potenziali eventi avversi cutanei soprattutto per evitare l'incongrua interruzione precoce del trattamento che priverebbe definitivamente il paziente di una importante possibilità di cura. D'altro canto, il coinvolgimento del dermatologo è utile anche nella fase iniziale del trattamento in quanto può fornire utili istruzioni sulla prevenzione e sulla gestione delle possibili reazioni cutanee, allo scopo di minimizzare le possibilità di una sospensione ingiustificata del trattamento. E' pertanto necessario istituire pratiche di gestione multidisciplinari e congiunte, nonché un monitoraggio efficace degli eventi avversi e delle interazioni farmaco-farmaco al fine di ottimizzare il trattamento con gli inibitori delle proteasi e migliorare i tassi di guarigione.

Bibliografia

- World Health Organization. Initiative for vaccine research (IVR). [http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html]
- Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687.
- Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975.
- Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429.
- Lin C, Kwong AD, Perni RB. Discovery and development of VX-950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3.4A serine protease. *Infect Disord Drug Targets* 2006; 6: 3.
- Venkatraman S, Bogen SL, Arasappan A, et al. Discovery of (1R,5S)-N-[3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-1-oxobutyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2(S)-carboxamide(SCH 503034), a selective, potent, orally bioavailable hepatitis C virus NS3 protease inhibitor: a potential therapeutic agent for the treatment of hepatitis C infection. *J Med Chem* 2006; 49: 6074.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827.
- He ´zode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis c virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417.
- Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195.
- Bacon B, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433.
- Telaprevir EU Summary of Product Characteristics. Disponibile su <http://www.ema.europa.eu>.
- Torii H, Sueki H, Kumada H, et al. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *J Dermatol* 2013; 40: 587.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975.
- EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245.
- Boceprevir EU Summary of Product Characteristics. Disponibile su <http://www.ema.europa.eu>.
- Rosa I. Management of side effects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: S69.
- Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 96.
- Biesbroeck LK, Scott JD, Taraska C, et al. Direct-acting antiviral-associated dermatitis during chronic hepatitis C virus treatment. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 258.
- Lubbe J, Kerl K, Negro F, et al. Clinical and immunological features of hepatitis C treatment-associated dermatitis in 36 prospective cases. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1088.
- Lubbe J. Dermatological side effects. *Hot Topics Viral Hep* 2008; 9: 29.
- Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012; 56: 455.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Eng J Med* 1994; 331: 1272.
- Roujeau JC, Allanore L, Liss Y, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica* 2009; 27: 203.
- Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions involving skin. In: Uetrecht J (ed). *Adverse drug reactions*. Berlin: Springer Publ, 2010.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588.

Protesi ortopediche e patch test: uno studio retrospettivo

Sara Poggiali, Filomena Russo, Benedetta Martini, Antonietta Molinu,
Laura Lazzeri e Maria Laura Flori

Riassunto. Le complicanze allergiche conseguenti agli interventi ortopedici di sostituzione protesica non si limitano esclusivamente alle dermatiti allergiche da contatto, ma comprendono anche quadri extracutanei gravi in grado di compromettere l'esito dell'intervento stesso. Il fatto che sempre più pazienti siano sottoposti, spesso su indicazione dei chirurghi ortopedici, ad indagine allergodiagnostica, sia prima, a scopo preventivo, che dopo l'intervento, in presenza di possibili complicanze, implica la necessità di linee guida costantemente aggiornate. Tuttavia, mentre per quanto concerne i patch test pre-operatori esistono in letteratura precise indicazioni, ad oggi non è stato ancora stabilito se i pazienti con allergia ai metalli riconosciuta abbiano maggiori rischi di sviluppare complicanze allergiche dopo l'intervento; la gestione di queste ultime, per di più, risulta controversa. Allo scopo di chiarire il ruolo del patch test nelle complicanze allergiche conseguenti agli impianti protesici è stato effettuato uno studio epidemiologico retrospettivo. Dal gennaio 2000 al dicembre 2012, presso la Struttura semplice di Dermatologia allergologica dell'Azienda ospedaliera universitaria senese, 251 pazienti in attesa di artroprotesi o con reazioni correlabili alla protesi precedentemente impiantata, sono stati sottoposti a patch test; in 147 l'indagine è stata eseguita prima dell'intervento ed in 104 dopo. I patch test sono risultati positivi in 71 su 147 pazienti (48,3%) prima dell'intervento e in 47 su 104 pazienti (45,2%) dopo l'operazione d'impianto protesico. La nostra esperienza conferma che il patch test dovrebbe essere eseguito preventivamente solo nei pazienti con sospetta allergia al materiale protesico e rappresenta un'utile metodica diagnostica nelle complicanze allergiche che fanno seguito all'impianto di protesi ortopediche.

Parole chiave: protesi ortopediche, dermatiti allergiche da contatto, patch test, gestione dei pazienti.

Summary. *Orthopaedic implants and patch testing: a retrospective study.* Allergic complications following orthopaedic implants include allergic contact dermatitis but also severe extracutaneous complications including aseptic failure. As orthopaedic surgeons may refer patients prior to planned orthopedic implant surgery, to prevent complications, or following joint arthroplasty suspecting allergic complications, there is a continuous need for updated guidelines. Although evidence for patch testing prior to surgery have been published, few studies have investigated whether subjects with metal contact allergy have increased risk of developing complications following implant insertion and the clinical work-up of these patients is still debated. To better clarify the role of patch testing in patients undergoing arthroplasty surgery, a retrospective study was performed. From January 2000 to December 2012, 251 patients were patch tested at Dermo-Allergologic Unit of the University Hospital of Siena: 147 prior to surgery and 104 post surgery. Pre-implant testing resulted positive in 71/147 patients (48.3%), post-implant testing in 47/104 (45.2%). Our experience confirmed that pre-implant patch test is not to be considered as a routinely screening, while post-implant patch test represent an effective and low-cost method in patients with allergic complications related to arthroplasty.

Key words: orthopaedic implants, allergic contact dermatitis, patch test, patient management.

Introduzione

Tra le possibili complicanze conseguenti agli interventi d'impianto protesico il ruolo delle reazioni allergiche, riportate per la prima volta negli anni sessanta¹, è ancora oggi oggetto di dibattito². Le reazioni descritte in

letteratura includono manifestazioni esclusivamente cutanee quali la dermatite allergica da contatto su cicatrice chirurgica, l'orticaria, le reazioni bollose, le vasculiti ed il ritardo di cicatrizzazione della ferita chirurgica, ma anche quadri gravi extracutanei come il dolore ingiustificato e persistente, l'infiammazione

Struttura semplice di Dermatologia allergologica, Sezione di Scienze dermatologiche, Dipartimento di Medicina clinica e Scienze immunologiche, Azienda ospedaliera universitaria senese, Siena.

Dr.ssa Maria Laura Flori, Dipartimento di Medicina clinica e Scienze immunologiche, Sezione di Scienze dermatologiche, Azienda ospedaliera universitaria senese, Policlinico "Le Scotte", Viale Bracci, 53100 Siena (e-mail: m.flori@ao-siena.toscana.it).

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 6 giugno 2013.

cronica fino al fallimento dell'impianto stesso³. I moderni materiali usati nelle sostituzioni protesiche dimostrano in generale una buona biocompatibilità⁴, tuttavia i metalli utilizzati possono in vivo, in seguito all'usura meccanica ed al contatto con i fluidi biologici, andare incontro a corrosione e rilasciare ioni in grado di legarsi alle proteine ed attivare i macrofagi ed altre cellule del sistema immune sia localmente che a distanza¹.

E' ormai universalmente accettato che le reazioni esclusivamente cutanee siano da attribuire ai linfociti T con meccanismo di ipersensibilità ritardata, mentre la patogenesi dei quadri extracutanei coinvolgerebbe modalità più complesse, non ancora completamente chiarite. Tuttavia, Purdue *et al*⁵ hanno recentemente attribuito a meccanismi immunitari, comprendenti l'ipersensibilità di IV tipo, il fallimento di oltre il 5% delle artroplastiche entro 7 anni dall'intervento. Secondo i sopradetti Autori, infatti, le particelle di degradazione delle protesi di diametro compreso tra i 150 nm ed i 10 µm, fagocitate dai macrofagi, sarebbero presentate sotto forma di antigene ai linfociti T stimolandone l'attivazione e la secrezione di interleuchine pro-infiammatorie. Hallab *et al*⁶ hanno altresì dimostrato una correlazione lineare tra i livelli sierici di ioni metallici e la reattività dei linfociti, suggerendo che in vivo il rilascio di ioni metallo sia direttamente collegato con l'allergia da contatto al metallo stesso. Tuttavia è ancora molto dibattuto se i soggetti con allergia ai metalli presentino un rischio clinico oggettivo di sviluppare complicanze in seguito all'impianto di protesi metalliche o se il deterioramento della protesi comporti un'augmentata incidenza di allergia ai metalli⁷. Allo stesso tempo, mentre per quanto concerne i test pre-impianto esistono in letteratura recenti e precise indicazioni, la gestione dei pazienti che sviluppano complicanze post-operatorie rimane controversa. In particolare, l'attendibilità dei patch test, come strumento diagnostico in grado di evidenziare reazioni allergiche da protesi ortopediche, è spesso contestata. Non è detto, infatti, che un test atto a documentare un'ipersensibilità cutanea di tipo ritardato, possa essere in grado di diagnosticare un'allergia nei confronti di un materiale impiantato in profondità poiché le cellule presentanti l'antigene non sono le stesse (cellule di Langerhans nella cute, ma-

crofagi e cellule dendritiche nelle reazioni periprotetiche)⁸.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di verificare la reale utilità e necessità dell'indagine allergodiagnostica nei pazienti che sviluppano complicanze dopo l'impianto di protesi.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati i dati contenuti nell'archivio computerizzato della Struttura semplice di Allergologia dermatologica dell'Azienda ospedaliera universitaria senese, nel periodo gennaio 2000-dicembre 2012.

In tutti i pazienti, nel corso della prima visita, è stata condotta un'anamnesi allergologica mirata ad evidenziare: la concomitante presenza di atopia; l'eventuale allergia ai metalli (precedenti patch test o allergia nota a bottoni, orecchini, orologi, etc); le possibili co-morbidità; il motivo dell'intervento; la presenza di protesi ortopediche precedenti; la terapia farmacologica in atto.

Tutti i pazienti erano sottoposti a patch test utilizzando Finn Chambers (Firma SpA, Firenze), come apparato testante e in accordo con le linee guida proposte dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA)⁹, in particolare per quanto concerne i tempi di controllo (48, 72 e 96 ore) e la valutazione quali- e quantitativa delle reazioni. In tutti i pazienti sono state testate la serie "Metalli" e quella "Protesi e osteosintesi ortopediche" (tabella I) concordate con i colleghi ortopedici; in 120 pazienti, in aggiunta, è stata saggiata anche la serie standard SIDAPA (Firma Spa, Firenze).

Risultati

Nell'arco dei 13 anni oggetto dello studio sono stati esaminati 251 pazienti: 147 prima dell'intervento d'impianto protesico, 104 dopo l'impianto. I dati clinici e anamnestici relativi ai pazienti sono riassunti nella tabella II. I pazienti testati prima dell'intervento chirurgico sono stati inviati nel 70,1% dei casi dagli ortopedici e nel rimanente 29,9% dai medici di medicina generale; i pazienti testati dopo l'intervento provenivano nel

Tabella I – *Serie di allergeni saggiati mediante patch test.*

Serie “Metalli”	Serie “Protesi e osteosintesi ortopediche”
Acido tetracloruro aurico 0,1%	Benzoile perossido 2%
Alluminio cloruro esaidrato 2%	Cromo triclорuro 2%
Alluminio idrossido 10%	Dimetil-p-toluidina-N,N 2%
Ammonio molibdato 1%	Etilenglicole dimetacrilato 2%
Cadmio solfato 2%	Idrossietil metacrilato 5%
Cromo triclорuro 2%	Idrossipropil metacrilato 2%
Gallio ossido 1%	Metile metacrilato 5%
Gel di silice 5 %	Nichel solfato 5%
Magnesio cloruro 5%	Potassio bicromato 0,5%
Molibdeno ossido 2%	Trietilenglicole dimetacrilato 2%
Niobio cloruro 0,5%	
Titanio biossido 1%	

Tutti gli apteni sono veicolati in vaselina

Tabella II – *Dati clinici ed anamnestici dei 251 pazienti esaminati.*

Dati clinico-anamnestici	Pre-impianto protesico (No. 147)	Post-impianto protesico (No. 104)
<i>Provenienza</i>		
Ortopedia	103 (70,1%)	57 (54,8%)
Dermatologia	47 (45,2%)	
Medici di medicina generale	44 (29,9%)	
<i>Sesso</i>		
Maschi	58 (39,5%)	34 (32,7%)
Femmine	89 (60,5%)	70 (67,3%)
Età media	63,4 anni (29-81)	51,6 anni (30-72)
Mesi intercorsi tra intervento e test (media)	2 mesi	11 mesi
<i>Tipo di protesi</i>		
Anca	150 (59,8%)	
Ginocchio	84 (33,5%)	
Spalla	10 (3,9%)	
Caviglia	7 (2,8%)	
<i>Manifestazioni cliniche</i>		
Eczema su cicatrice		51 (49,1%)
Eczema diffuso		15 (14,4%)
Eritema		12 (11,5%)
Dolore cronico		20 (19,2%)
Fallimento		4 (3,9%)
Vasculite		2 (1,9%)

54,8% dagli ambulatori ortopedici e nel 45,2% da quelli dermatologici. Tra i pazienti testati nel post-operatorio, 51 (49,1%) presentavano eczema su cicatrice (figura 1), 15 (14,4%) eczema disseminato (figura 2), 12 (11,5%) eritema o quadri lievi aspecifici, 4 (3,9%) fallimento dell'impianto, 2 (1,9 %) vasculite e 20 (19,2%) riferivano dolore cronico. Solo nel 54,8 % dei casi post-operatori è stato possibile risalire al materiale protesico impiegato (Co-Cr-Mo; Ti-Al-V; ceramica-polietilene).

Pazienti sottoposti a patch prima dell'impianto protesico

In 71 dei 147 pazienti indagati (48,3%) i

patch test sono risultati positivi ad uno o più metalli (tabella III): in particolare nichel solfato era positivo in 43 (60,6%), potassio bicromato in 17 (23,9%), cobalto cloruro in 13 (18,3%), altri metalli (cadmio solfato, gallio ossido, niobio ossido) in 12 (16,9%). Positività ad altri apteni quali disperso blu, carba mix, propoli, timerosal, Kathon CG®, considerate non rilevanti ai fini dell'impianto, si sono verificate in 5/71 (7,1%).

Nei pazienti nichel, cobalto e cromo positivi è stata scelta una protesi Ti-Al-V, considerata a basso rischio: non sono state registrate complicanze post-operatorie a lungo termine.

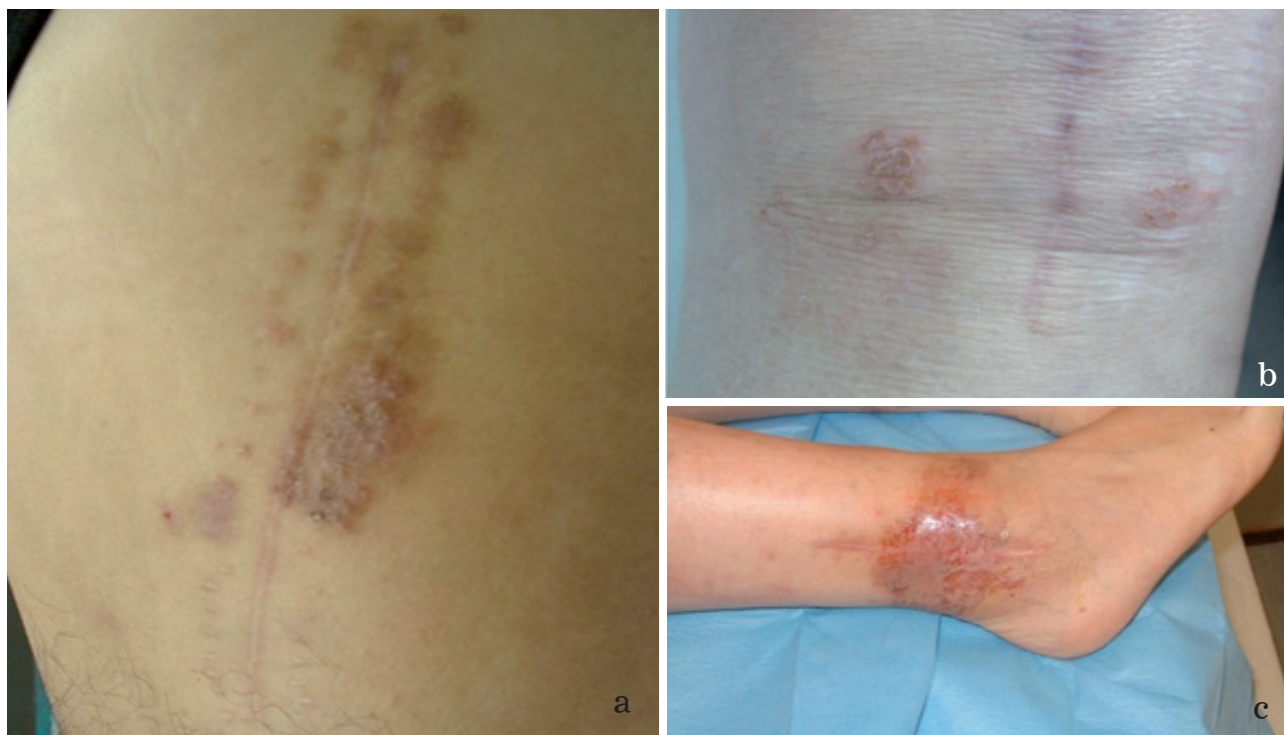


Figura 1 - Dermatite eczematosa su cicatrice.



Figura 2 - Eczema disseminato.

Pazienti sottoposti a patch test dopo l'impianto protesico

I patch test sono risultati positivi in 47 dei 104 pazienti (45,2%) giunti alla nostra osservazione dopo l'intervento (tabella III). Per quanto concerne i metalli, 33 (70,2%) hanno presentato positività a nichel solfato, 18 (38,3%) a potassio bicromato, 10 (21,3%) a cobalto cloruro, 2 (4,3%) a cadmio e 1 (2,1%) a titanio. Gli acrilati sono risultati positivi in 5 pazienti (10,6%).

In 10 pazienti che presentavano lesioni su cicatrice è stata effettuata una biopsia per l'esame istologico che ha evidenziato un quadro compatibile con eczema (ipercheratosi ortocheratosica, spongiosi diffusa, cospicuo infiltrato linfocitario perivasale nel derma superficiale).

Nei 51 pazienti con eczema su cicatrice è stato sufficiente l'utilizzo di un corticosteroide topico; in 12 dei 15 pazienti con eczema diffuso, al corticosteroide topico è stato associato un antistaminico per la risoluzione del quadro clinico, mentre nei rimanenti 3 si è reso necessario l'impiego sistemico di corticosteroidi. In 3 dei 4 pazienti che presentavano fallimento dell'impianto è stata effettuata rimozione della protesi; nel quarto l'intervento non è stato possibile per le precarie condizioni generali.

Tabella III – Risultati dei patch test.

Apteni positivi	Pre-impianto protesico (in 71/147 pazienti)	Post-impianto protesico (in 47/104 pazienti)
Nichel solfato	43 (60,6 %)	33 (70,2%)
Potassio bicromato	17 (23,9 %)	18 (38,3%)
Cobalto cloruro	13 (18,3 %)	10 (21,3%)
Cadmio solfato	6 (8,4%)	2 (4,3%)
Acrilati		5 (10,6%)
Gallio ossido	3 (4,2%)	
Niobio ossido	3 (4,2%)	
Titanio biossido		1 (2,1%)

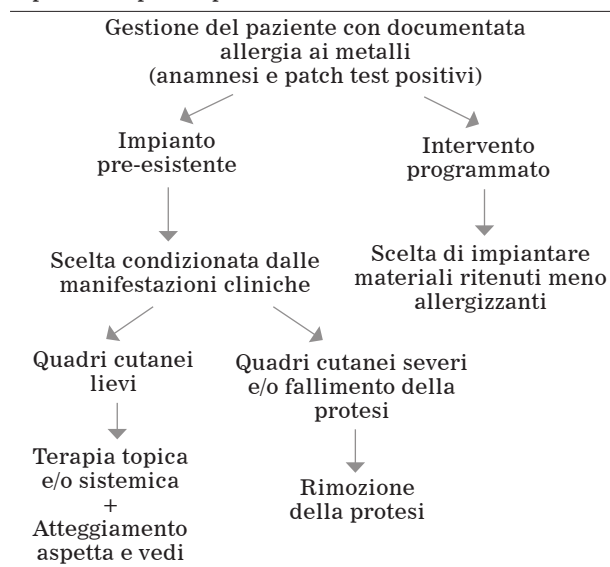
Discussione e conclusioni

Nella nostra casistica i patch test sono risultati positivi nel 48,3% dei pazienti indagati prima dell'impianto protesico e nel 45,2% di quelli in cui l'indagine è stata effettuata dopo l'intervento. Analogamente a quanto recentemente asserito da Thyessen *et al*¹, riteniamo che i patch test pre-operatori non debbano essere eseguiti di routine nei pazienti che saranno sottoposti ad intervento programmato d'impianto protesico, salvo in quelli che presentano anamnesi suggestiva per allergia ai metalli o probabile allergia a protesi metallica precedentemente impiantata. Poiché nella popolazione generale l'allergia a nichel¹⁰, cobalto e cromo¹¹ è molto più frequente rispetto al rischio di sviluppare complicanze causate da reazioni d'ipersensibilità di tipo IV agli ioni metallo rilasciati dalle protesi impiantate, effettuare patch test di screening potrebbe comportare un aumento esponenziale dell'utilizzo di protesi al titanio, ritenute meno allergizzanti ma ben più costose e non necessariamente indispensabili in tutti i pazienti. Sulla base della nostra esperienza e dei dati riportati in letteratura, abbiamo quindi elaborato uno schema di gestione del paziente riportato nella figura 3.

Vogliamo sottolineare, come anche recentemente Frigerio *et al*⁴ hanno evidenziato, che la sola anamnesi ha una sensibilità ed una specificità inferiore rispetto ai patch test per accertare un'allergia ai metalli, ovvero che i pazienti con anamnesi negativa possono anche risultare positivi ai patch test. In considerazione di ciò in tutti i pazienti con dati anamnestici suggestivi per allergia ai metalli o a precedente impianto e patch test positivi per nichel, cromo, cobalto, in accordo con i colleghi ortopedici abbiamo preferito l'impiego di protesi ritenute a scarso potere

allergizzante quali quelle Ti-Al-V. Anche se nessuno di questi paziente è andato incontro a complicanze, tuttavia ci siamo chiesti, senza purtroppo poter trovare risposta alla nostra domanda, se davvero esistano metalli “non allergizzanti” o se invece gli scarsi dati della letteratura su reazioni allergiche da protesi Ti-Al-V siano legati al minore impiego di tali protesi. In letteratura, comunque, esistono segnalazioni di sensibilizzazione a titanio^{12,13}, presente in uno dei nostri 47 pazienti, affetto da eczema su cicatrice (figura 1c); la sintomatologia fu facilmente controllabile con terapia topica. Al contrario, nessuno dei 100 pazienti sottoposti a patch test sia prima che dopo l'impianto protesico da Frigerio *et al*⁴ ha mostrato sensibilizzazione a titanio o vanadio. Gli Autori, tuttavia, hanno ipotizzato che l'assenza di reazioni positive a titanio possa essere attribuibile anche alla scarsa solubilità di titanio

Figura 3 - Gestione dei pazienti con documentata allergia ai metalli, che sono stati sottoposti o debbono essere sottoposti a impianto protesico.



bioSSIDo, utilizzato anche da noi nei patch test.

In accordo con Thyessen *et al*¹ la nostra casistica conferma che il patch test post-operatorio rappresenta una metodica standardizzata, a basso costo, utile nella diagnosi delle complicanze allergiche da protesi ortopediche. Ci preme tuttavia sottolineare che la positività ai patch test non giustifica la rimozione della protesi e che la gestione del paziente deve essere sempre guidata dall'entità delle manifestazioni cliniche. Del resto, la nostra esperienza dimostra che i quadri lievi possono essere gestiti con la sola terapia topica e non richiedono un nuovo intervento del chirurgo ortopedico.

Un limite del nostro studio è sicuramente quello di non aver potuto effettuare test *in vitro*, quali LTT-MELISA o altri test di trasformazione linfocitaria, per mancanza di un laboratorio attrezzato. Sebbene i dati della letteratura sull'argomento siano scarsi o condotti su casistiche esigue⁴, riteniamo in accordo con Thyessen *et al*¹ che tali metodiche possano essere utili a scopo di ricerca e, limitatamente alla pratica clinica, solo nei casi dubbi o quando necessaria una valutazione quantitativa estremamente precisa.

Bibliografia

1. Thyessen JP, Mennè T, Schalock PC, et al. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after the surgery. *Br J Dermatol* 2011; 164: 473.
2. Cousen PJ, Gawkrödger DJ. Metal allergy and second-generation metal-on-metal arthroplasties. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 55.
3. Willert HG, Buchhorn JH, Fayyazi A, et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints: a clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 28.
4. Frigerio E, Pigatto PD, Guzzi G, et al. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants: a prospective study. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 273.
5. Purdue PE, Koulouvaris P, Potter HG, et al. The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 454: 251.
6. Hallab NJ, Jacobs JJ. Biologic effects of implant debris. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009; 67: 182.
7. Gawkrödger DJ. Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1089.
8. Hallab NJ. Lymphocyte transformation testing for quantifying metal-implant-related hypersensitivity responses. *Dermatitis* 2004; 15: 82.
9. Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. Linea guida SIDAPA su Dermatite da contatto. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2009; 63: 43.
10. Thyessen JP, Jensen P, Carlsen BC, et al. The prevalence of chromium allergy in Denmark is currently increasing as a result of leather exposure. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1288.
11. Thyessen JP, Johansen JD, Carlsen BC, et al. Prevalence of nickel and cobalt allergy among female patients with dermatitis before and after Danish government regulation: a 23-years retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 799.
12. Lalor PA, Gray AB, Wright S, et al. Contact sensitivity to titanium in a hip prosthesis? *Contact Dermatitis* 1990; 23: 193.
13. Jacobs JJ, Campbell PA, Konttinen T. How has the biologic reaction to wear particles changed with newer bearing surfaces? *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16 (Suppl.1): 559.

Dermatite allergica da contatto da alfa-amilcinnamaldeide

Fabrizio Guarneri, Mario Vaccaro, Olga Barbuza e Serafinella Patrizia Cannavò

Riassunto. Viene presentato il caso di un uomo di 36 anni, addetto alla vulcanizzazione della gomma, con dermatite eczematosa alla faccia postero-laterale del terzo prossimale delle cosce, insorta su abrasioni conseguenti ad una caduta su manto erboso sintetico. Le lesioni erano resistenti a terapia e peggiorate dall'uso di boxer elasticizzati e dall'attività lavorativa. Le indagini cliniche e allergodiagnostiche hanno identificato quale causa alfa-amilcinnamaldeide, presente in un prodotto utilizzato dal paziente per il lavaggio dei boxer. Astraendo dal caso specifico, viene sottolineato il problema degli apteni contenuti in prodotti per bucato, spesso in forma "nascosta" per etichettature poco chiare o non pienamente conformi alle normative vigenti.

Parole chiave: dermatite allergica da contatto, alfa-amilcinnamaldeide, detersivi, ammorbidenti, profumi, conservanti.

Summary. *Allergic contact dermatitis from alpha-amylcinnamaldehyde.* The authors report the case of a 36-year old worker in the vulcanization of rubber with eczematous dermatitis at the posterolateral sides of the proximal third of thighs, arisen on excoriations consequent to a fall on synthetic turf. Lesions were resistant to treatment and worsened by use of stretch boxer briefs and by work. Clinical and allergological investigations identified as causal factor alpha-amylcinnamaldehyde, present in a laundry product used by our patient to wash boxer briefs. The problem of haptens contained in laundry products, often in "hidden" form because of unclear or not fully regulation-compliant labelling, is stressed.

Key words: allergic contact dermatitis, alpha-amylcinnamaldehyde, detergents, softeners, fragrances, preservatives.

Introduzione

Un uomo di 36 anni, addetto alla vulcanizzazione della gomma, con anamnesi patologica personale positiva per rinite allergica da *Parietaria judaica*, si è presentato alla nostra osservazione per una dermatite eczematosa, intensamente pruriginosa, localizzata alla faccia postero-laterale del terzo prossimale delle cosce (figura 1), iniziata un mese prima in sede di escoriazioni causate da un incontro di calcio a 5, durante il quale aveva giocato come portiere. Il terreno di gioco era formato da uno strato di erba sintetica in polietilene, abraso in più punti, al di sotto del quale si trovava uno strato di gomma riciclata da pneumatici.

Il paziente riferiva peggioramento del quadro clinico con l'uso di boxer elasticizzati, particolarmente al lavoro; le lesioni erano re-

sistenti al trattamento con antistaminici orali e corticosteroidi topici, e andavano incontro a lieve e temporaneo miglioramento con tacrolimus unguento. Un tampone eseguito in sede lesionale risultava negativo per microrganismi patogeni. Abbiamo effettuato patch test con serie standard SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale), materiali tessili e gomma, utilizzando apteni FIRMA (Firenze, Italia) in Hayes' chambers (Hayes Service BV, Alphen, Olanda). I test hanno dato esito positivo (+++) per profumi mix a 48 e 96 ore. A seguito di tale inatteso risultato, abbiamo effettuato un ulteriore patch test con i prodotti cosmetici utilizzati dal nostro paziente, gli apteni di tali prodotti non compresi fra quelli dei test precedenti, il tessuto di uno dei suoi boxer, nuovo e non lavato (il paziente riferiva di indossare solo un tipo



Figura 1 - Dermatite eczematosa localizzata alla faccia postero-laterale del terzo prossimale delle cosce.

di indumento intimo, di colore bianco e composizione uniforme in tutte le sue parti), e gli apteni contenuti nei detersivi e ammorbidenti usati per il bucato. Questo test ha dato esito positivo (+++) per alfa-amilcinnamaldeide, presente in uno dei prodotti da bucato, che il nostro paziente impiegava solo per i boxer. Il patch test con tessuto lavato con tale prodotto è stato rifiutato.

Evitando il contatto con alfa-amilcinnamaldeide, è stato possibile ottenere la guarigione completa delle lesioni in 4 settimane. Un mese dopo la guarigione, il paziente è ritornato alla nostra osservazione per via di una recidiva nelle aree precedentemente interessate, avvenuta dopo aver indossato boxer inavvertitamente lavati con un altro prodotto contenente alfa-amilcinnamaldeide.

Discussione

I derivati della cannella sono sostanze profumate di impiego pressochè ubiquitario, frequentemente causa di reazioni allergiche^{1,2}. Alfa-amilcinnamaldeide (CAS 122-40-7) (figura 2) è una sostanza odorosa di sintesi, utilizzata in aggiunta a profumi naturali soprattutto in cosmetici, dove la concentrazione massima ammessa dalla Direttiva europea 2003/15/CE è dello 0,01% nei prodotti a risciacquo e dello 0,001% nei prodotti non destinati ad essere risciacquati³.

Come segnalato in un altro studio⁴, vari apteni (principalmente conservanti e profumi) sono comunemente presenti in prodotti dome-

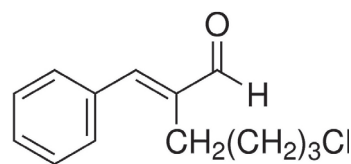


Figura 2 - Formula chimica di alfa-amilcinnamaldeide.

stici per lavaggio e pulizia, compresi detersivi per bucato e ammorbidenti, spesso come “apteni nascosti” a causa di etichettature non pienamente aderenti alle normative, oppure in linea con queste ma di difficile lettura e/o comprensione (formule chimiche in luogo dei nomi comuni dei componenti, etichette che rimandano ai siti Internet dei produttori per informazioni). La dermatite allergica dovuta ad indumenti trattati con tali prodotti è poco segnalata, probabilmente perché tale possibilità viene solo di rado presa in considerazione; talora inoltre, come nel nostro caso, la storia clinica può essere fuorviante e suggerire allergia a tessuti, coloranti o materiali usati nel posto di lavoro. La quantità residua di apteni negli indumenti trattati è sconosciuta; è probabile che sia maggiore per le sostanze contenute negli ammorbidenti (che vengono aggiunti verso la fine del ciclo di lavaggio) e nei profumi (aggiunti dopo il lavaggio). Nel nostro caso, la penetrazione e l'effetto delle quantità verosimilmente limitate di aptene presente nell'indumento sono stati accentuati dalla combinazione di occlusione prolungata, dovuta all'aderenza dei boxer elasticizzati, e riduzione della funzione barriera della cute, a causa delle escoriazioni; ciò potrebbe spiegare l'assenza di lesioni in aree diverse di contatto con lo stesso indumento. Il peggioramento dei sintomi durante il lavoro potrebbe essere dovuto all'ulteriore incremento di penetrazione dell'aptene da ricondurre alle alte temperature tipiche dell'ambiente lavorativo del paziente.

Astraendo dal caso specifico, riteniamo che l'allergia ad apteni di prodotti da bucato andrebbe presa in considerazione in pazienti con eczema di lunga durata in aree coperte da indumenti e con allergia apparentemente non rilevante a sostanze quali profumi o conservanti.

Bibliografia

1. Schnuch A, Uter W, Geier J, et al. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation: results of the IVDK and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 1.
2. Guarneri F. Occupational allergy to cinnamal in a baker. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 294.
3. Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union* 2003; L 66/26.
4. Magnano M, Silvani S, Vincenzi C, et al. Contact allergens and irritants in household washing and cleaning products. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 337.

I cambiamenti climatici possono influenzare le patologie dermatologiche? Orticaria papulosa e clima: contributo casistico

Matteo Megna, Mariateresa Cantelli, Dario Bianca, Claudio Lembo, Maddalena Napolitano e Cataldo Patruno

Cari Direttori,
l'orticaria papulosa (OP) è una patologia cutanea, frequente soprattutto in età pediatrica, secondaria a morso di insetti vari. Clinicamente è di solito caratterizzata da papule centrate da una piccola vescicola o da una crosta. La patogenesi ed i meccanismi immunitari responsabili della genesi dell'OP sono tuttora sconosciuti. L'ipotesi attualmente più accreditata è che l'OP sia una reazione da ipersensibilità immunomediata¹.

L'OP, essendo strettamente legata al ciclo vitale degli insetti, presenta una spiccata stagionalità. In particolare, è più frequente nel periodo estivo. Essa, inoltre, sembra essere correlata alla frequenza ed alla quantità di precipitazioni, nonché al tasso di umidità relativa. D'altra parte, i recenti cambiamenti climatici hanno determinato innalzamento della temperatura media atmosferica e importanti variazioni pluviometriche. Tali variazioni climatiche sono in grado di influenzare sensibilmente la distribuzione geografica, il tasso di proliferazione e la stagionalità di numerose specie di insetti²⁻⁴.

Il mese di ottobre 2012 è stato caratterizzato, nella provincia di Napoli, da significativa piovosità (12/31 giorni di pioggia) e da temperature medie più elevate rispetto a quelle storicamente rilevate⁵. In questo periodo abbiamo riscontrato una maggiore frequenza di casi di OP rispetto agli anni precedenti. In particolare, i casi di OP diagnosticati durante i mesi di ottobre 2010 e 2011 erano stati rispet-

tivamente 8 (di cui 5 in età pediatrica) e 9 (di cui 7 in età pediatrica). Nel mese di ottobre 2012, invece, abbiamo osservato 18 pazienti (10 maschi, 8 femmine; età media 41,5 anni). Solo 5 di essi avevano un'età inferiore ai 18 anni. I quadri clinici (figura 1) erano caratterizzati da particolare gravità, estensione e recidivanza.



Figura 1 - Lesioni disseminate di orticaria papulosa.

Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Dipartimento di Medicina clinica e chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II. Dr. Cataldo Patruno, Sezione di Dermatologia clinica, allergologica e venereologica, Università di Napoli Federico II, Via Pansini 5, 80131 Napoli (e-mail: cataldopatruno@libero.it).

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

Conflitto d'interesse: dichiarato assente dagli Autori.

Accettato per la pubblicazione il 4 giugno 2013.

Le peculiarità cliniche dei casi clinici osservati (età dei pazienti, severità delle manifestazioni cliniche) possono essere considerate un esempio di come i cambiamenti climatici siano in grado di influenzare la storia naturale dell'OP. Infatti, le variazioni cliniche ed epidemiologiche da noi riscontrate potrebbero essere strettamente correlate al riscaldamento atmosferico e all'aumento delle precipitazioni e, quindi, alle conseguenti variazioni dei livelli relativi di umidità. In particolare, la casistica presentata potrebbe rappresentare un esempio dell'influenza dei cambiamenti climatici sulle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche di alcune malattie cutanee più in generale⁶. Infatti la cute è l'organo più esposto all'ambiente esterno; di conseguenza, non è sorprendente che le patologie dermatologiche siano tra le più inclini ad essere influenzate dal clima. Tutto ciò evidenzia anche come, attualmente, il medico debba essere preparato

ad un approccio diagnostico che sempre meno sia legato agli schemi del passato e che tenga conto anche dei continui mutamenti ambientali degli ultimi decenni.

Bibliografia

1. Deemain JG. Papular urticaria and things that bite in the night. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 291.
2. López-Vélez R, Molina Moreno R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Publica* 2005; 79: 177.
3. Noe R, Cohen AL, Lederman E, et al. Skin disorders among construction workers following hurricane Katrina and hurricane Rita: an outbreak investigation in New Orleans, Louisiana. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1393.
4. Ogden NH, St-Onge L, Barker IK, et al. Risk maps for range expansion of the Lyme disease vector, *Ixodes scapularis*, in Canada now and with climate change. *Int J Health Geogr* 2008, 7: 24.
5. <http://www.ilmeteo.it/portale/archivio-meteo/Napoli/2012/Ottobre>.
6. Balato N, Ayala F, Megna M, et al. Climate change and skin. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 148: 135.

Notiziario

Estratto del verbale del Consiglio direttivo della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA)

Venezia, 17 maggio 2013

- Dopo ampia discussione è stato deliberato quanto segue:
- studio delle tinture per capelli: in considerazione dei risultati dei test cutanei allergodiagnostici eseguiti con la tintura per capelli in studio, si rende necessario contattare il responsabile della ditta produttrice per apportare le correzioni del caso;
- studio dei cosmetici di derivazione botanica: lo studio è stato completato;
- sito Internet: si decide di inserire, nel sito www.sidapa.it, la Serie standard SIDAPA e le Serie integrative, al pari dei riassunti dei lavori pubblicati nella rivista Annali italiani di Dermatologia allergologica, clinica e sperimentale;
- bando per servizio di segreteria organizzativa dei congressi nazionali SIDAPA 2014-2016: è discusso e modificato un modello di bando che, dopo approvazione per via telematica da parte dei Membri del Consiglio direttivo, verrà successivamente pubblicato nel sito SIDAPA per 10 giorni;
- epidemiologia delle dermatiti da contatto: prosegue l'inserimento dei dati da parte di alcuni centri;
- XIII Congresso nazionale SIDAPA: il Dr. Antonio Cristaudo presenta, anche a nome della Dr.ssa Ornella de Pità, una bozza del programma del XIII Congresso SIDAPA; il Corso, dal titolo "Rischi emergenti e approcci diagnostici innovativi in dermatologia occupazionale", sarà gestito in collaborazione con l'INAIL;
- XIV Congresso nazionale SIDAPA: il Prof. Paolo Lisi, presidente del congresso, riferirà sullo stato di avanzamento del programma durante il prossimo Consiglio direttivo;
- corso annuale di aggiornamento in Dermatologia allergologica: il Consiglio direttivo richiede la prima bozza di programma al Prof. Paolo Lisi;
- approvazione delle domande d'iscrizione a SIDAPA dei Dr. Claudia Costa, Aldo Gasponi e Serena Carmela Imbesi e di alcuni Medici in formazione specialistica in Dermatologia e Venereologia (Laura Gaia Cantavenere, Stefania Farina, Sara Grassi, Aldo Gasponi, Carlotta Gurioli, Michela Ricci, Isolina Tion, Annalisa Vascellaro, Alice Vignoli, Orlando Zagara).

Congressi

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: +902123814600; fax: +902122586078

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

23 novembre 2013

VI Congresso nazionale di Immunopatologia Cutanea

Firenze, Auditorium del Duomo

Presidenti: Marzia Caproni

Segreteria organizzativa: MCR Conference,

Via Finlandia 26, 50126 Firenze

tel: 0554364475; fax: 0554222505

e-mail: info@merconference.it

www.merconference.it

27-29 novembre 2013

16° Corso pratico finalizzato allo sviluppo continuo professionale di allergologia clinica per medici e infermieri (DAM 2013)

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

1-2 febbraio 2014

XIV Giornate di Terapia in Dermovenereologia

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

31 marzo-4 aprile 2014

XIV Corso di aggiornamento "Oncologia dermatologica, Infettivologia e Patologia ambientale cutanea"

Viareggio (LU), Centro Congressi Principe di Piemonte
Presidente: Andrea Peserico
Segreteria organizzativa: A.I.C. Asti Incentives & Congressi,
 Piazza San Uomobono 30, 56126 Pisa
 tel e fax: 050598808/541402
 e-mail: dermo2014@aicgroup.it

24-26 aprile 2014

European Workshop on Skin immune mediated inflammatory diseases

Veronafiere, Verona
Presidente: Giampiero Girolomoni
Segreteria organizzativa: Ecliptica
 Via Aldo Moro, 22, 25124 Brescia
 tel: 0302452818; fax: 0302452826
 www.simid2014.org
 e-mail: dermatologia2013@triumphgroup.it
 www.triumphgroup.it

ERRATA CORRIGE

Nel Contenuto e nel Contents del precedente fascicolo, anno 67, numero 1, gennaio-aprile 2013, alla rassegna "Orticaria acquagenica" sono stati erroneamente attribuiti gli Autori Cataldo Patruno, Fabio Ayala, Maddalena Napolitano, Matteo Megna e Nicola Balato. Gli effettivi Autori del lavoro sono Elisa Cinotti, Rosella Gallo e Aurora Parodi.

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 (derlam@unipg.it).

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

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

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

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

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

Le *Rubriche*, gestite da alcuni esperti, prevedono articoli di aggiornamento su argomenti emergenti o a carattere eminentemente pratico; sono previsti il solo riassunto in inglese e l'inserimento di voci bibliografiche fino a 15.

Le *Lettere alla direzione* (2 cartelle dattiloscritte) dovrebbero contenere preferibilmente interventi su argomenti trattati nella Rivista; è consentita la citazione di 5 voci bibliografiche.

Manoscritti

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

Se inviati tramite posta, oltre alla copia cartacea, dovrà essere allegata quella su compact disc o floppy disk da 3,5"; dove possibile, sono preferibili floppy disk high density o double sided. I file possono essere redatti in Word, Winword, Wordstar, Word Perfect ed Open Office. Il dischetto deve essere etichettato con: nome degli Autori, titolo dell'articolo, word-processor utilizzato (e relativa versione).

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

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

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

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

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

Riassunti

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

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

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

Tabelle e figure

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

Disegni e fotografie

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

Bibliografia

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numerazione araba, ad apice, senza parentesi. Le stesse devono essere elencate nella sezione Bibliografia nell'ordine con cui sono state riportate nel testo, con numerazione araba, seguita da un punto. In caso di citazioni bibliografiche multiple nello stesso punto del testo, queste devono comparire in ordine crescente di anno e, in caso di più citazioni dello stesso anno, in ordine alfabetico. La bibliografia deve essere redatta secondo le regole dell'Index Medicus, a cui occorre 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.

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

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

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

Comunicazione

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

linea Idrovel

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

2%

Idrovel lenitivo

Emulsione ad azione emolliente, rinfrescante e lenitiva.



4%

Idrovel

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



25%

Idrovel forte

Unguento per zone particolarmente secche o ipercheratosiche.



40%

Idrovel 40

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



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