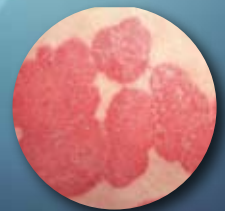
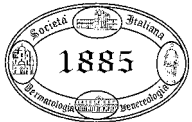


LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI SIDeMaST

Società Italiana di Dermatologia
medica, chirurgica, estetica
e delle Malattie Sessualmente Trasmesse



PACINI
EDITORE
MEDICINA

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI SIDeMaST

Società Italiana di Dermatologia
medica, chirurgica, estetica
e delle Malattie Sessualmente Trasmesse



PACINI
EDITORE
MEDICINA

© Copyright 2011 by SIDeMaST

ISBN 978-88-6315-231-9

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa
www.pacinimedicina.it
info@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Gennaio 2011
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Indice

Autori e affiliazioni	5
Introduzione	
Consiglio Direttivo SIDeMaST	9
Dermatite atopica	
C. Gelmetti, A. Patrizi, L. Naldi, A. Belloni Fortina	11
Psoriasi	
G. Altomare, S. Chimenti, A. Giannetti, G. Girolomoni, M. Maccarone, T. Lotti, G.A. Vena	29
Dermatite da contatto	
G. Angelini, N. Balato, D. Bonamonte, P. Lisi, V. Pedrelli, P.D. Pigatto	57
Dermatite cronica eczematosa delle mani (eczema cronico delle mani)	
G.A. Vena, G. Girolomoni, O. De Pità, A. Cristaudo, P.D. Pigatto, A. Giannetti, N. Cassano, G. Angelini, T. Lotti	71
Prurito cronico non associato a malattie dermatologiche	
G. Tessari, N. Cassano, G.A. Vena, G. Girolomoni	83
Orticaria	
G.A. Vena, N. Cassano, P.D. Pigatto, O. De Pità, R. Gallo, R.H. Valsecchi, C. Foti, M. Caproni, C. De Simone, G. Girolomoni	99
Acne e rosacea	
V. Bettoli, C. Pelfini, G. Micali	115
Vitiligine	
T. Lotti, P.G. Calzavara-Pinton, M. Picardo, L. Naldi, G. Buggiani, S. Berti	131
Non Melanoma Skin Cancer	
M.R. Bongiorno, S. Doukaki, G. Leigheb, M.G. Bernengo, S. Calvieri, M. Aricò.....	145
Malattie rare	
A. Patrizi, I. Neri	167

Connettiviti

P. Fabbri, M. Papini, A. Parodi179

Tumori cutanei benigni

G. Filosa, F. Rongioletti, A. Filosa, L. Bugatti, M. Auriemma, A. Tulli201

Malattie sessualmente trasmesse

A. Di Carlo, M. Cusini, G. Zuccati, P. D'Onofrio219

Melanoma cutaneo

M.G. Bernengo, K. Peris, V. De Giorgi, M. Aricò, G. Argenziano, L. Borgognoni,
U. Bottoni, S. Calvieri, C. Catricalà, S. Chimenti, M.C. Fagnoli, N. Pimpinelli,
P. Quaglino251

Infezioni batteriche e micotiche della cute e degli annessi cutanei

E.M. Difonzo, M. Papini273

Parassitosi e zoonosi

S. Veraldi, L. Valenzano, A. Morrone299

Linfomi cutanei

E. Berti, M.G. Bernengo, S. Chimenti, N. Pimpinelli327

Fotodermatosi e fotoprotezione

A. Baldo, G. Biolcati, P.G. Calzavara-Pinton, M. Guarrera, G. Leone, A. Macrì,
G. Monfrecola, A. Pacifico, P.D. Pigatto, M. Venturini347

Infezioni virali

G. Borroni, A. Di Carlo, S. Menni367

Dermatiti bollose autoimmuni

C. Pincelli, M. Pignatti, M. Caproni389

Laser in Dermatologia: generalità ed applicazioni

P. Campolmi, G. Cannarozzo, P.L. Bencini, G.F. Zagni, I. Gersetich, N. Zerbinati,
P. Bonan, N. Cameli, G. Scarcella, S. Curatolo, T. Lotti409

Cheratosi attiniche

R. Rossi, P.G. Calzavara-Pinton, A. Giannetti, A. Peserico, M. Santucci, G.A. Vena, T. Lotti419

Autori e affiliazioni

Angelini Gianni, *Clinica Dermatologica I, Università di Bari*

Aricò Mario, *Clinica Dermatologica, Università di Palermo*

Altomare Gianfranco, *Istituto Ortopedico Galeazzi, Dipartimento di Tecnologie per la Salute, IRCCS Milano*

Argenziano Giuseppe, *Clinica Dermatologica, Università di Napoli Federico II*

Auriemma Matteo, *Clinica Dermatologica, Università di Chieti*

Balato Nicola, *Clinica Dermatologica, Università di Napoli Federico II*

Baldo Antonello, *Clinica Dermatologica, Università di Napoli Federico II*

Belloni Fortina Anna, *Servizio di Dermatologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova*

Bencini Pierluca, *Istituto Chirurgia Laser in Dermatologia (ICLID) di Milano*

Bernengo Maria Grazia, *Clinica Dermatologica, Università di Torino*

Berti Emilio, *Clinica Dermatologica, Università di Milano-Bicocca*

Berti Samantha, *Dermatologia, Ospedale Meyer, Firenze*

Bettoli Vincenzo, *Dipartimento di Medicina Clinica e Specialistica, Sezione di Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Università di Ferrara*

Biolcati Gianfranco, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*

Bonamonte Domenico, *Clinica Dermatologica I, Università di Bari*

Bonan Paolo, *Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università di Firenze*

Bongiorno Maria Rita, *Clinica Dermatologica, Università di Palermo*

Borgognoni Lorenzo, *Divisione di Chirurgia Plastica, Ospedale S. Maria Annunziata, Firenze*

Borroni Giovanni, *Clinica Dermatologica, Università di Pavia*

Bottoni Ugo, *Clinica Dermatologica, Università della Magna Grecia, Catanzaro*

Bugatti Leonardo, *U.O. Dermatologia, ASUR Marche ZT5, lesi*

Buggiani Gionata, *Dipartimento di Scienze Dermatologiche, Università di Firenze*

Calvieri Stefano, *Clinica Dermatologica, Sapienza Università di Roma*

Calzavara-Pinton Pier Giacomo, *Dipartimento di Dermatologia, Università di Brescia*

Cameli Norma, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*

Campolmi Piero, *Dipartimento di Scienze Dermatologiche, Università di Firenze*

Cannarozzo Giovanni, *Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università di Firenze*

Caproni Marzia, *Dipartimento di Scienze Dermatologiche, Università di Firenze*

Cassano Nicoletta, *Specialista in Dermatologia e Venereologia, Bari*

Catricalà Caterina, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*
Chimenti Sergio, *Clinica Dermatologica, Università di Roma Tor Vergata*
Cristaudo Antonio, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*
Curatolo Salvatore, *Unità di Dermatologia, Ospedale "Garibaldi", Catania*
Cusini Marco, *Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Milano*
De Giorgi Vincenzo, *Clinica Dermatologica, Università di Firenze*
De Pità Ornella, *Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS, Roma*
De Simone Clara, *Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma*
Di Carlo Aldo, *Istituto Dermosifilopatico S. Gallicano IRCCS, Roma*
Difonzo Elisa Margherita, *Dipartimento di Scienze Dermatologiche, Università di Firenze*
D'Onofrio Pompeo, *Clinica Dermatologica, Università di Napoli Federico II*
Doukaki Spyridoula, *Clinica Dermatologica, Università di Palermo*
Fabbri Paolo, *Clinica Dermatologica, Università di Firenze*
Fargnoli Maria Concetta, *Clinica Dermatologica, Università dell'Aquila*
Filosa Alessandra, *ASUR Marche ZT9, Macerata*
Filosa Giorgio, *U.O. Dermatologia, ASUR Marche ZT5, lesi*
Foti Caterina, *Clinica Dermatologica I, Università di Bari*
Gallo Rosella, *Clinica Dermatologica, Università di Genova*
Gersetch Ilaria, *Clinica Dermatologica, Università di Firenze*
Gelmetti Carlo, *Istituto di Scienze Dermatologiche, Università di Milano*
Giannetti Alberto, *Clinica Dermatologica, Università di Modena*
Girolomoni Giampiero, *Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Verona*
Guarrera Marcella, *Clinica Dermatologica, Università di Genova*
Leigheb Giorgio, *Clinica Dermatologica, Università di Novara*
Leone Giovanni, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*
Lisi Paolo, *Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologia, Università di Perugia*
Lotti Torello, *Sezione di Dermatologia II, Università di Firenze*
Maccarone Mara, *Associazione per la Difesa degli Psoriasici, A.Di.PSO., Roma*
Macrì Annalisa, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*
Menni Silvano, *Clinica Dermatologica, Ospedale San Paolo, Università di Milano*
Micali Giuseppe, *Clinica Dermatologica, Università di Catania*
Monfrecola Giuseppe, *Clinica Dermatologica, Università di Napoli Federico II*
Morrone Aldo, *INMP – Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*

Naldi Luigi, *U.O. Dermatologia, Ospedali Riuniti di Bergamo*
Neri Iria, *U.O. Dermatologia, Università di Bologna*
Pacifico Alessia, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*
Papini Manuela, *Clinica Dermatologica, Ospedale di Terni, Università di Perugia*
Parodi Aurora, *Di.S.E.M. Sezione di Dermatologia, Università di Genova*
Patrizi Annalisa, *U.O. Dermatologia, Università di Bologna*
Pedrelli Valerio, *Istituto Ortopedico Galeazzi, Dipartimento di tecnologie per la salute, IRCCS Milano*
Pelfini Carlo, *Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia*
Peris Ketty, *Clinica Dermatologica, Università dell'Aquila*
Peserico Andrea, *Unità di Dermatologia, Università di Padova*
Picardo Mauro, *Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS, Roma*
Pigatto Paolo Daniele, *Istituto Ortopedico Galeazzi, Dipartimento di Tecnologie per la Salute, IRCCS Milano*
Pignatti Marco, *Clinica Dermatologica, Università di Modena e Reggio Emilia*
Pimpinelli Nicola, *Clinica Dermatologica, Università di Firenze*
Pincelli Carlo, *Clinica Dermatologica, Università di Modena e Reggio Emilia*
Quaglino Pietro, *Clinica Dermatologica, Università di Torino*
Rongioletti Franco, *Clinica Dermatologica, Università di Genova*
Rossi Riccardo, *Sezione di Dermatologia II, ASF, Università di Firenze*
Santucci Marco, *Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Università di Firenze*
Scarcella Giuseppe, *Unità di Dermatologia, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio (VR)*
Tessari Gianpaolo, *Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Verona*
Tulli Antonello, *Clinica Dermatologica, Università di Chieti*
Valenzano Luigi, *Istituto San Gallicano – Istituti Fisioterapici Ospitalieri (f.r.)*
Valsecchi Rossano Hermes, *U.O. Dermatologia, Ospedali Riuniti di Bergamo*
Vena Gino Antonio, *Clinica Dermatologica II, Università di Bari*
Venturini Marina, *Clinica Dermatologica, Università di Brescia*
Veraldi Stefano, *Istituto di Scienze Dermatologiche, Università di Milano*
Zagni Giovanni Fabio, *ASL 3 Catania*
Zerbinati Nicola, *Università della Insubria*
Zuccati Giuliano, *Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze*

Introduzione

Negli ultimi anni la mole e la frequenza delle informazioni nel settore della medicina si sono notevolmente ampliate ed intensificate. In parallelo i canali di divulgazione medico-scientifica si sono ulteriormente sviluppati sia attraverso le modalità tradizionali (riviste, testi, congressi), sia con quelle di più recente ingresso diramate attraverso Internet (newsletter, banche dati, ecc.). Tutto questo contribuisce in modo drastico al miglioramento della conoscenza, allo scambio di informazioni, ad accrescere le opportunità di dibattito e di confronto. Ma sotto certi aspetti può determinare un profondo disorientamento da parte dei clinici, che si trovano nella condizione di non poter seguire in modo sistematico e continuativo il rapido evolversi della propria disciplina, e al limite possono essere così sopraffatti dalle mole delle informazioni da perdere di vista quelle veramente rilevanti. Questo fenomeno è alla base del "Contemporary Disease of Science".

Sono questi i principali presupposti dai quali prende corpo il progetto editoriale della SIDeMaST, che si è posta l'ambizioso obiettivo di realizzare uno strumento di rapida consultazione per conoscere lo stato dell'arte della gestione clinica di alcune delle principali malattie dermatologiche inserite in 21 capitoli e dell'uso del laser in dermatologia tanto per cominciare. Un capitolo è infatti dedicato all'applicazione del laser in dermatologia, con una panoramica delle varie tipologie di questo presidio, allo stesso tempo sintetica e di immediata consultazione.

In prima istanza si è definita una precisa metodologia di lavoro, che permettesse di tracciare in modo puntuale lo stato dell'arte dei criteri di classificazione delle malattie, dell'iter diagnostico e del trattamento farmacologico e non farmacologico. Per questo si sono scandagliate le linee guida nazionali ed internazionali e la letteratura scientifica più recente, per poi selezionare le evidenze cliniche classificandole per la loro forza e declinandole nei contesti nazionali.

Una mole di lavoro non trascurabile che ha condotto ad una sintesi esposta in modo razionale e di immediata funzionalità, alla quale si aggiunge un importantissimo contributo degli esperti che hanno collaborato alla stesura dei contenuti, che si estrinseca nella definizione di raccomandazioni pratiche da traslare nella routine professionale, pronte per essere consultate in qualsiasi momento. L'intero processo di lavoro è stato infatti curato in modo meticoloso da gruppi di lavoro che annoverano i più qualificati esperti italiani di ciascuna materia affrontata.

Per queste caratteristiche l'opera, nel suo insieme, rappresenta una qualificata fonte di consultazione per il dermatologo già formato, ma costituisce anche un inequivocabile punto di riferimento per Studenti della Facoltà di Medicina e Specializzandi in Dermatologia. In termini più strettamente editoriali questa prima esperienza viene pubblicata in modo tra-

dizionale. Un manuale di circa 400 pagine, che si presenta con una solida veste tipografica, abituale per lo studente e per il medico. Ma la tipologia di contenuti e le precedenti considerazioni sull'informazione medico-scientifica gettano le basi non solo per una nuova edizione, ma anche per l'uso di nuove tecnologie che potranno ottimizzare il processo di continuo aggiornamento, estensione e rapidità di divulgazione. Le nuove tecnologie aprono infatti nuove interessanti occasioni che sfruttano Internet ed i sempre più evoluti strumenti che permettono la lettura di testi digitali, offrendo inedite esperienze educazionali.

Si ringraziano tutti gli estensori delle Linee Guida/Raccomandazioni, indicati dal Consiglio Direttivo SIDeMaST, ed i Colleghi, in particolare la dott.ssa Nicoletta Cassano, che hanno donato il loro prezioso tempo alla comunità dermatologica italiana, operando sui testi con un editing preciso e efficace.

Questo primo volume verrà seguito da altri, già in fase di progettazione.

Consiglio Direttivo SIDeMaST

Dermatite atopica

C. Gelmetti, A. Patrizi, L. Naldi, A. Belloni Fortina

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI

La dermatite atopica (DA) o eczema atopico è una sindrome caratterizzata da una dermatite pruriginosa, a decorso cronico-ricidivante, con distribuzione tipica delle lesioni a seconda dell'età e, sul piano biologico, da un difetto di barriera e da iper-reattività cutanea. Frequentemente interessa pazienti con una storia personale o familiare di atopìa e con alti valori sierici di IgE totali e specifiche. Nei primi mesi di vita, una desquamazione giallastra sul capo ("crosta latte") può essere una modalità di presentazione. La lichenificazione è il risultato del grattamento e, negli adulti, può sfociare nella DA a tipo *prurigo* con predominanza di lesioni nodulari escoriate. Gli episodi di riesacerbazione spesso iniziano con prurito senza lesioni visibili ¹.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

La DA è una delle più comuni dermatosi con una prevalenza del 2-5% nella popolazione generale e fino al 10-20% nei bambini. La prevalenza della DA è aumentata dal dopoguerra ad oggi anche se in alcuni paesi scandinavi sembra stabile. Nella DA si osserva un rapporto tra classe sociale e frequenza: la prevalenza è, cioè, più elevata nei gruppi socio-economici più abbienti.

Età più colpite

L'incidenza della DA è massima nei primi anni di vita: il 60% dei pazienti presenta le prime manifestazioni nei primi 2 anni e l'85% nei primi 5 anni di vita. Più raramente insorge prima dei 2 mesi ed in età adolescenziale o adulta.

Sesso

Le femmine appaiono lievemente più a rischio rispetto ai maschi, ma non in età pediatrica.

Decorso e prognosi

Approssimativamente il 60% dei bambini con DA non presenta più sintomi alla pubertà, sebbene in più del 50% si possano osservare recidive in età adulta. I fattori che predicono la persistenza di DA nell'età adulta sono:

- una malattia severa con esordio entro i primi due mesi di vita;
- l'associazione con asma bronchiale e rino-congiuntivite allergica;
- storia familiare di DA.

Inoltre, è stato suggerito che fattori psicologici possano avere un valore prognostico.

Col termine di "marcia atopica" si definisce il passaggio dall'eczema (associato o meno ad allergie alimentari) all'asma ed alla rino-congiuntivite.

Eziopatogenesi ²

La DA è una malattia multifattoriale in cui predisposizione genetica e ambiente giocano entrambi un ruolo importante: la sola predisposizione genetica non spiega l'aumentata incidenza che si osserva in alcuni gruppi di emigranti. La patogenesi della DA è complessa. Suscettibilità genetica, iper-reattività cutanea nei confronti di stimoli ambientali, disfunzione della barriera cutanea, deficit di ceramidi, fattori immunologici, risposta bifasica delle cellule T (Th2 in fase acuta e Th1 in fase cronica), difettosa immunità innata della cute, ecc. ne rappresentano i componenti. Una maggiore permeabilità ad agenti irritanti e ad allergeni, una tendenza esagerata dei cheratinociti alla produzione di chemochine e citochine pro-infiammatorie, cellule dendritiche con recettori di membrana per le IgE sembrano giocare un ruolo critico nell'amplificazione delle risposte agli allergeni da parte dei linfociti T.

Fattori genetici. Le malattie atopiche sono geneticamente determinate e la concordanza nei gemelli monozigoti è dell'80% mentre nei dizigoti è del 30%. È stato proposto un tratto multifattoriale che coinvolga numerosi loci genetici su diversi cromosomi. Le associazioni più rilevanti sono osservate con le mutazioni del gene della filaggrina associate anche alla ittiosi volgare ³.

Fattori ambientali. Vanno considerati: caratteristiche dell'abitazione, esposizione precoce ad agenti infettivi e dieta. I moderni ambienti domestici caratterizzati da un buon isolamento termico, riscaldamento elevato, presenza di tappeti e moquette sono probabilmente rilevanti come vivere in vicinanza di strade a grande percorrenza. Il ruolo di inquinanti, come diossido di zolfo o protossido di azoto originati dalle emissioni dei veicoli, non è definito. L'ipotesi igienista si basa sulla competizione antigenica. In particolare, infezioni virali e/o batteriche, stimolando la risposta immunitaria da parte di linfociti Th1, inibiscono le reazioni atopiche associate alla stimolazione di linfociti Th2. Il momento critico per determinare l'equilibrio Th1/Th2 sembra essere il periodo pre-natale e la prima infanzia. Un'insufficiente esposizione ad agenti infettivi nelle fasi precoci della vita stimolerebbe la risposta Th2, invece di favorire la normale maturazione con la risposta Th1. I dati relativi alla dieta e soprattutto all'allattamento al seno non sono univoci.

DIAGNOSI ⁴

In assenza di un marker specifico di laboratorio si sono costruiti dei criteri diagnostici per consentire una diagnosi certa di DA. Hanifin e Rajka nel 1980 ed il gruppo inglese sulla DA (*UK Working Party*) nel 1994 hanno sviluppato criteri diagnostici affidabili. Bonifazi, nel 1994, pubblica i suoi criteri diagnostici per bambini di età inferiore ai 4 mesi.

Criteria diagnostici di Hanifin e Rajka, 1980

Maggiori
– Prurito
– Morfologia e distribuzione tipica delle lesioni compatibilmente con l'età (coinvolgimento facciale ed estensorio degli arti nei primi due anni di vita e successivamente pieghe degli arti superiori ed inferiori; lichenificazione flessurale nei bambini più grandi e negli adulti)
– Andamento cronico o cronico-ricidivante
– Storia personale e/o familiare positiva per malattie atopiche (asma, DA, rino-congiuntivite allergica)
Minori
– Xerosi
– Ittiosi e iperlinearità palmare
– Cheratosi pilare
– Positività dei prick test
– Livelli elevati di IgE sieriche
– Età precoce di insorgenza
– Infezioni cutanee ricidivanti
– Dermatiti aspecifiche delle mani
– Eczema dei capezzoli
– Cheiliti
– Congiuntiviti ricorrenti
– Pliche di Dennie Morgan
– Cheratocono
– Cataratta sottocapsulare anteriore
– Dermatite palpebrale
– Pallore e eritema facciale
– Pitiriasi alba
– Piega anteriore del collo
– Intolleranza a lana e solventi
– Prurito e sudorazione
– Intolleranza alimentare
– Decorso influenzato da fattori ambientali e/o emotivi
– Dermografismo bianco

La diagnosi di DA richiede la presenza di almeno 3 criteri maggiori e 3 criteri minori.

Criteria diagnostici UK Working Party, 1994 (per pazienti di età superiore a 2 anni)

Criterio maggiore obbligatorio
– Dermatosi pruriginosa negli ultimi 12 mesi (o una storia riferita dai genitori di prurito o di sfregamento nel bambino)
Più 3 o più criteri aggiuntivi
– Storia di dermatosi delle pieghe
– Storia personale di asma o febbre da fieno (o nei parenti di primo grado se sotto i 4 anni)
– Storia di secchezza cutanea diffusa negli ultimi 12 mesi
– Dermatite visibile nelle aree flessorie (o eczema coinvolgente guance/fronze e le superfici estensorie degli arti nei bambini con età inferiore a 4 anni)
– Comparsa della dermatite prima dei 2 anni (non nei bambini con età inferiore a 4 anni)

La diagnosi di DA richiede la presenza del criterio obbligatorio e di almeno 3 criteri aggiuntivi.

Criteria diagnostici di Bonifazi per bambini di età inferiore ai 4 mesi, 1994

1. Lesioni eczematose localizzate al volto ed al capillizio con interessamento minore o assente della regione del pannolino
2a. Mancanza di sonno o agitazione non dovuta ad altre cause
2b. Familiarità per malattia atopica, asma, rinite o DA, nei genitori o nei fratelli

N.B. Il criterio n. 1 deve essere sempre presente e associato al 2a e/o 2b.

Indagini

La diagnosi di DA può essere supportata da indagini.

Valutazione allergologica

Nel 60% dei casi si trovano aumentati i livelli di IgE totali (PRIST) e specifiche verso allergeni inalanti o alimentari. Tale presenza si dimostra *in vivo* con gli *skin prick tests* (SPT) e i *prick by prick test* e, *in vitro*, mediante il *RadiolImmunoSorbent Test* (RAST) e più recentemente con l'*ImmunoCAP-ISAC*® (*Immuno Solid phase Allergen Chip*). Utili sono i test epicutanei (patch test) che utilizzano apteni con lettura dopo 48 e 96 ore, quando si ipotizza una reazione di tipo ritardato. Il patch test con aeroallergeni (ad esempio il *Dermatophagoides pteronyssinus*) o trofoallergeni è chiamato *atopy patch test* (APT). L'utilità di tali test risiede nella frequenza di dermatiti da contatto sovrapposte nel paziente atopico⁵.

Valutazione infettivologica

- Tampone cutaneo per batteri, miceti e lieviti.
- Presenza di manifestazioni da herpes virus, human papilloma virus (HPV), mollusco contagioso.

Valutazione strumentale della cute

- Bioingegneria cutanea (*transepidermal water loss* – TEWL, corneometria, pH-metria): per monitorare lo stato di idratazione della cute e la funzione di barriera cutanea ⁶.

L'*istopatologia* della DA acuta è caratterizzata da: iperplasia epidermica, spungiosi con vescicole, infiltrato infiammatorio di linfociti ed istiociti, un numero variabile di eosinofili e mastociti nel derma superficiale ed esocitosi di linfociti nell'epidermide. Le lesioni croniche mostrano iper- e paracheratosi, irregolare iperplasia epidermica, infiltrato modesto di linfociti nel derma superficiale, istiociti, qualche eosinofilo e mastociti. Inoltre si osservano ispessimento del derma papillare ed alterazioni venulari. Date le caratteristiche aspecifiche, un'istologia routinaria non è utile.

Diagnosi differenziale ⁴

In generale:

- dermatite da contatto allergica o irritante (DAC e DIC) (anche concomitante);
- scabbia;
- *tinea corporis*;
- psoriasi;
- ittiosi;
- dermatite erpetiforme di Dühring.

Nel lattante:

- dermatite seborroica;
- follicoliti neonatali da *Malassezia*.

Più raramente:

- acrodermatite enteropatica;
- fenilchetonuria;
- deficit di biotina;
- malattia di Hartnup.

Complicanze

La DA è frequentemente complicata da infezioni ricorrenti. Quelle batteriche, prevalentemente stafilococciche o streptococciche, sono frequenti nelle zone escoriate e possono conferire un'essudazione più densa. Le infezioni virali più frequenti sono quelle da virus herpes simplex; a seguire quelle da mollusco contagioso e HPV. Le infezioni micotiche mostrano, talora, un decorso particolarmente prolungato e possono contribuire ad esacerbare la malattia di base. Da ricordare la colonizzazione da *Malassezia spp.* che dà origine al quadro di "*head and neck dermatitis*", relativamente frequente nei giovani adulti.

Altre complicanze sono i problemi oculari (dermatiti palpebrali, blefariti croniche, cheratocongiuntivite atopica, congiuntiviti primaverili, cheratocono e cataratta atopica). Si può inoltre giungere all'eritrodermia atopica, talora scatenata da interruzioni improvvise di

trattamenti con steroidi sistemici o da trattamenti inadatti o non tollerati. Dermatiti irritative aspecifiche delle mani, eczema disidrosico, DAC o DIC possono complicare spesso il quadro portando anche a disabilità professionale. Infine, non da sottovalutare è l'impatto sulla qualità di vita, che comprende la perdita di sonno, lo stress familiare e il costo finanziario ⁷.

Malattie associate

Nei 50% dei casi la DA si associa ad altre manifestazioni di atopia come rinocongiuntivite allergica, broncospasmo, asma, orticaria, sindrome orale allergica ("marcia atopica"). Più rare sono invece le gastroenteriti allergiche. Vi sono poi patologie cutanee che, non solo si possono associare, ma entrano in diagnosi differenziale in quanto si presentano con quadri di eczema simili. Tali patologie comprendono la dermatite seborroica infantile, che generalmente compare prima rispetto alla DA, la DAC, l'eczema nummulare.

La DA si associa inoltre ad altre patologie cutanee come l'ittiosi volgare, l'alopecia areata, la vitiligine ed a sindromi da immunodeficienza quali la sindrome di Netherton (in cui l'eczema fa parte integrante del quadro clinico assieme ad un'ittiosi particolare), la sindrome da Iper-IgE o di Giobbe (in cui lesioni eczematose severe si associano a lesioni microbiche o micotiche cutanee e mucose, superficiali e profonde), la sindrome di Wiskott-Aldrich, più raramente la malattia di Bruton, la atassia-teleangectasia e la sindrome da immunodeficienza combinata grave.

Valutazione della severità della DA

La stadiazione della DA rimane un argomento aperto. Il prurito e la perdita di sonno, il numero, la localizzazione e l'intensità delle lesioni, il decorso sono gli indicatori di gravità. L'estensione è definita dal calcolo della superficie dell'area affetta, mentre la severità è determinata dal "grading" delle singole lesioni eczematose (eritema, papule/edema, escoriazioni, lichenificazione, essudazione/croste, desquamazione). Attualmente per definire il grado di severità si usano lo SCORAD index, l'EASI index o il più recente mEASI. Lo SCORAD è il metodo più autorevole ⁸.

GESTIONE TERAPEUTICA

La gestione delle riacacerbazioni della DA è una sfida che richiede un controllo a breve termine dei sintomi, senza compromettere il trattamento globale che è finalizzato ad una stabilizzazione a lungo termine ed alla prevenzione delle riacutizzazioni evitando il più possibile gli effetti collaterali. I pazienti hanno spesso le proprie idee e svilirne le osservazioni può incrementarne la frustrazione. Le loro paure sugli effetti collaterali devono essere prese in considerazione. È fondamentale istruire i pazienti e i loro genitori sulle conoscenze necessarie concernenti le basi della cura della pelle ¹.

OPZIONI DI TRATTAMENTO PER LA DERMATITE ATOPICA DELL'ADULTO*

DA grave = SCORAD > 40/eczema persistente	Ospedalizzazione, immunosoppressione sistemica: corticosteroidi orali, ciclosporina A, PUVA, azatioprina, tacrolimus orale, micofenolato
DA moderata = SCORAD 15-40/eczema recidivante	Antistaminici sedativi (doxepina, idrossizina), UV terapia (UVB-311nm, UVA1), counselling psicosomatico, terapia climatica
DA lieve = SCORAD < 15/eczema transitorio	Corticosteroidi topici o, in funzione di cofattori locali, inibitori topici della calcineurina, antisettici compresi gli indumenti trattati con argento o AEGIS, antistaminici non sedativi (controverso)
Consigli generali Terapia di base	Programmi educativi, emollienti, oli da bagno, dieta di eliminazione nei pazienti allergici ad alimenti, evitare gli allergeni (rivestimenti appropriati, quando diagnosticati con test allergologici)

NB. Per ogni fase, sono evidenziate le opzioni terapeutiche addizionali. Aggiungere antisettici/antibiotici in caso di superinfezione. Riconsiderare la compliance e la diagnosi se la terapia non è efficace.

* Lo schema è intitolato così perché alcune terapie citate (es. PUVA) non sono indicate in età pediatrica. Tutto il resto è valido a qualsiasi età.

TERAPIA DI BASE PER LA DA E CURA DELLA PELLE**Igiene**

La cute deve essere deteresa accuratamente, ma con delicatezza per rimuovere le croste ed eliminare i contaminanti microbici. Si possono usare: detergenti con o senza antisettici in formulazioni non irritanti e ipoallergeniche e oli da bagno. Il pH dovrebbe essere nei limiti del fisiologico (circa 5,5). Il bagno sia tiepido (non superiore a 36°C) e breve (solo 5 minuti). Gli emollienti sono da applicarsi preferibilmente subito dopo un'asciugatura delicata, tamponando e non sfregando la pelle.

Terapia emolliente

L'idratazione della pelle si ottiene con applicazioni di emollienti monofasici o emulsioni idratanti. L'uso degli emollienti migliora la secchezza cutanea e, di conseguenza, il prurito⁶. Gli emollienti contenenti sostanze potenzialmente allergizzanti come arachidi o graminacee dovrebbero essere evitati nella fascia di età più a rischio di sensibilizzazione.

STRATEGIE DI ASTENSIONE SULLA BASE DELLA DIAGNOSI DI ALLERGIA

La diagnosi della malattia deve essere distinta dalla diagnosi dei fattori scatenanti rilevanti per l'individuo.

Allergeni alimentari^{8,9}

Latte vaccino, uovo, grano, soia, noci e arachidi sono i cibi più frequentemente responsa-

bili delle riaccerbazioni della DA in età infantile. Nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti bisogna tenere conto degli alimenti che cross-reagiscono col polline. I test *in vitro* sono di aiuto quando i *prick test* non possono essere fatti (ad esempio, dermografismo o ipo-reattività indotta da UV o da farmaci, eczema in sede di test, mancanza di compliance ai *prick test* nei bambini piccoli). Inoltre le IgE specifiche *in vitro* (ISAC) danno migliori dati quantitativi sul grado di sensibilizzazione ed offrono l'opportunità di testare il singolo allergene ricombinante che ha una migliore specificità rispetto agli estratti di alimenti. Gli APT non sono stati standardizzati per uso routinario. Il *challenge* a doppio cieco contro placebo è considerato il *gold-standard* per la diagnosi di allergia alimentare. I test di scatenamento basati sulla ripetuta esposizione all'alimento (per 7 giorni) sono un'opportunità che permette di valutare le risposte ritardate anche se essi non possono escludere reazioni a tipo placebo e/o influenze puramente coincidenti di altri fattori di scatenamento durante un periodo di *challenge* così prolungato. Il rischio di una dieta priva di latticini nei bambini comprende la possibile carenza di calorie, calcio, proteine. Non ci sono prove convincenti che l'olio di pesce o di borragine o i supplementi minerali o vitaminici abbiano valore terapeutico.

Effetti degli interventi di prevenzione durante la gravidanza e dopo la nascita per soggetti ad alto rischio (vedi tabella su evidenze e raccomandazioni)

Aeroallergeni

Gli aeroallergeni possono essere rilevanti fattori di scatenamento. Riaccerbazioni della DA sono state descritte dopo un contatto cutaneo o inalazione ed un miglioramento può osservarsi dopo che l'allergene è stato evitato, specialmente gli acari della polvere (mediante acaricidi, copricoperte, coprimaterasso e aspirapolvere). Dato che non esiste ancora un *gold standard* di provocazione della DA mediata da aeroallergeni, bisogna considerare specifiche strategie di astensione per i pazienti che reagiscono agli APT.

Lista dei fattori aggravanti e consigli per i pazienti con DA

– Abbigliamento: evitare contatto con fibre irritanti (lana, fibre sintetiche, fibre tessili grossolane); non usare indumenti stretti o troppo pesanti per evitare una sudorazione eccessiva
– Tabacco: evitare l'esposizione
– Temperatura fresca nelle camere da letto ed evitare coperte troppo pesanti
– Incrementare l'uso degli emollienti quando fa freddo
– Evitare l'esposizione a lesioni erpetiche. Fare una visita urgente se la riacutizzazione è di aspetto insolito
– Vaccini: si possono fare le vaccinazioni obbligatorie, inclusi i pazienti allergici all'uovo
– Esposizione al sole: non vi sono restrizioni specifiche. Di solito è utile. Incoraggiare le vacanze estive in altitudine o al bordo del mare

(continua)

(segue)

- Esercizio fisico: non restrizioni. Se la sudorazione induce degli attacchi di DA, adattarsi progressivamente all'esercizio. Doccia ed emollienti dopo la piscina
- Allergeni alimentari
 - Mantenere l'allattamento al seno sino al 4° mese, se possibile
 - Altrimenti dieta normale, a meno che uno screening allergologico abbia dimostrato la necessità di escludere un cibo in particolare
- Aeroallergeni domestici
 - Acari della polvere
 - Usate una ventilazione adeguata. Tenere le stanze areate anche in inverno
 - Evitare i pavimenti in moquette o con troppi tappeti
 - Rimuovere la polvere con una spugna umida
 - Usare l'aspirapolvere con un filtro adeguato per pulire una volta alla settimana i pavimenti e l'arredamento
 - Evitare i giochi di peluche sul letto (nella culla), eccetto quelli lavabili
 - Lavare le lenzuola a temperatura maggiore di 55°C ogni 10 giorni
 - Rivestimenti del materasso e del cuscino in *GoreTex*® o simili
- Animali da compagnia con pelo: consigliabile evitarli. Se l'allergia è dimostrata, è necessario essere più severi nelle misure di esclusione
- Pollini: tenere le finestre chiuse quando vi è il picco pollinico e limitare il più possibile lo stare fuori casa. Areare di notte ed al mattino presto o quando piove. Installare dei filtri per polline nell'auto. I vestiti e gli animali da compagnia possono trasportare degli aeroallergeni, pollini inclusi

Immunoterapia allergene-specifica

L'immunoterapia specifica può essere impiegata nella rinite allergica o nell'asma lieve ed anche in quei pazienti con DA e in cui l'eczema non sia ovviamente peggiorato nel corso della immunoterapia.

Allergia da contatto

Il ruolo dell'allergia da contatto nei pazienti con DA è frequentemente sottostimato. Ciò suggerisce di eseguire sistematicamente i test epicutanei in pazienti atopici, anche bambini. Gli allergeni da contatto più comuni sono i metalli e i profumi. L'allergia da contatto può peggiorare il decorso della DA. Inoltre i pazienti atopici sensibilizzati rispondono a concentrazioni molto basse dell'allergene a causa della difettosa barriera epidermica. Pertanto bisognerebbe sviluppare delle strategie di prevenzione per ridurre l'incidenza di dermatiti professionali nei pazienti con DA.

TRATTAMENTI ANTINFIAMMATORI TOPICI

Trattamento topico

La terapia topica si basa su tre principi: potenza sufficiente; dose sufficiente e applicazione corretta. Il trattamento dovrebbe sempre essere applicato su cute idratata. I pazienti con

lesioni acute, essudanti ed erosive, ed i bambini in particolare, talvolta non tollerano l'applicazione di topici e possono essere pretrattati con impacchi o medicazioni umide (*wet wraps*) fino a che cessi l'essudazione. Per tradizione, la terapia topica antinfiammatoria è praticata solo su cute lesionale ed è interrotta o scalata quando le lesioni visibili si sono risolte. Questo approccio reattivo è stato sostituito negli ultimi anni da un trattamento proattivo, definito come la combinazione di un trattamento predefinito a lungo termine e a basse dosi applicato su aree di cute precedentemente malata in associazione con un uso liberale di emollienti su tutta la superficie cutanea e con un calendario di controlli predeterminato. Dati clinici sono disponibili per corticosteroidi e per tacrolimus unguento.

Corticosteroidi ^{10, 11}

I corticosteroidi topici sono il trattamento antinfiammatorio di prima scelta. Se la DA è lieve (SCORAD < 15), l'applicazione di corticosteroidi 2-3 volte alla settimana (quantità mensili nel range di 15 g nei bambini e di 60-90 g in adolescenti e adulti), associata con un impiego liberale di emollienti, consente un buon mantenimento. Tali posologie mensili non hanno effetti collaterali, anche nel caso di uso di corticosteroidi potenti. Il prurito è il sintomo chiave per la valutazione della risposta e non bisognerebbe ridurre la terapia prima che il prurito sia scomparso. La riduzione della dose deve essere graduale per evitare il rimbalzo da sospensione; le strategie di riduzione consistono nell'usare un corticosteroide meno potente o continuare ad usare lo stesso con minore frequenza (regime intermittente). Un solo trattamento giornaliero ben fatto e ben dosato è di norma sufficiente.

Inibitori topici della calcineurina ¹²⁻¹⁵

Sono disponibili e autorizzati dai due anni di vita in poi due inibitori topici della calcineurina (ITC), tacrolimus unguento e pimecrolimus crema. La potenza antinfiammatoria dell'unguento allo 0,1% di tacrolimus è simile ai corticosteroidi di potenza intermedia, mentre questi ultimi sono nettamente più attivi della crema all'1% di pimecrolimus. L'efficacia e la sicurezza di entrambi gli ITC sono confermate da molti studi clinici. L'effetto collaterale più frequente è una transitoria sensazione di calore o di bruciore nel sito d'applicazione durante i primi giorni. Sono stati, inoltre, osservati casi di *flushing* al viso accompagnati da sensazione di calore per contemporanea assunzione di bevande alcoliche e casi sporadici di un'eruzione a tipo rosacea al viso. In contrasto ai corticosteroidi, nessuno degli ITC induce atrofia cutanea. Ciò favorisce il loro uso in aree delicate del corpo come la regione palpebrale, cute periorale, area genitale, regione ascellare o pieghe inguinali e per trattamenti protratti. Dati clinici e preclinici non indicano un aumentato rischio di infezioni o linfomi in un periodo di 6 anni né di fotocarcinogenicità. Ma, dato che la somministrazione orale continuata di farmaci analoghi come la ciclosporina è associata con un aumentato rischio di fotocarcinogenicità in pazienti trapiantati con organi solidi, è stata raccomandata una protezione contro gli UV.

Catrami e derivati

Sebbene il catrame minerale e le preparazioni che includono i derivati del catrame siano stati usati per molti anni nella cura della DA, gli svantaggi cosmetici di tali preparazioni

rendono inaccettabile tale trattamento ad una larga proporzione di pazienti. Il catrame minerale non è più autorizzato in molti paesi.

Doxepina topica

È un farmaco antidepressivo triciclico con effetti antistaminici su recettori H_1 e H_2 . La doxepina topica applicata 4 volte al giorno è efficace sul prurito. È possibile l'insorgenza di DAC.

Antistaminici

Gli antistaminici sistemici (anti- H_1) sono largamente usati negli episodi acuti contro il prurito anche se ci sono pochi studi controllati. Possono essere utili nel diminuire il prurito e permettere il sonno durante i periodi di acuzie e sono farmaci relativamente sicuri.

Terapia antibatterica e antimicotica ^{2, 16, 17}

Difetti nell'immunità cutanea innata spiegano l'alto tasso di colonizzazione da *S. aureus* (fino al 90%) nella DA. L'eradicazione con antibiotici dello *S. aureus* può non essere sempre appropriata come strategia a lungo termine, specialmente a causa dell'antibiotico-resistenza. Inoltre i superantigeni stafilococchi favoriscono le riacutizzazioni della DA, supportando le osservazioni per cui la densità della colonizzazione con *S. aureus* è correlata con la severità della DA, e che i pazienti con DA grave possono migliorare (ma non guarire) con un trattamento antistafilococcico. È anche vero che il miglioramento della DA con un regime antinfiammatorio (es. corticosteroidi topici, ITC, UV) si associa anche ad una diminuita colonizzazione stafilococcica. Solo quando vi sono segni di impetiginizzazione batterica, un trattamento con antibiotici è pertanto giustificato.

L'uso dei tessuti rivestiti d'argento e quello dei tessuti di seta con un trattamento durevole con ADM 5772/S può ridurre la colonizzazione da *S. aureus* e la gravità dell'eczema ⁸.

Vi sono tuttavia preoccupazioni concernenti la sicurezza dei tessuti rivestiti d'argento per il loro impiego nei lattanti e nei bambini e per il rilascio del metallo nell'ambiente.

Il ketoconazolo e la ciclopiroxolamina sono stati proposti per il trattamento topico della DA del capo e del collo che si associa spesso a superinfezione con *Malassezia*.

Terapia anti-virale ¹⁷

Alcune infezioni virali si realizzano più frequentemente in pazienti con DA. Queste ultime sono denominate a partire dal virus responsabile come *eczema molluscatum*, *eczema vaccinatatum* o *eczema herpeticum*. Un'eruzione monomorfa e disseminata di vescicole cupoliformi accompagnata da febbre, malessere e linfadenopatia è suggestiva per *eczema herpeticum*. Quest'ultimo è descritto soprattutto in coloro che hanno un difetto della catelicidina LL37 (peptide antimicrobico che fa parte della immunità innata), mentre un pretrattamento con corticosteroidi topici non implica un fattore di rischio. La diagnosi clinica dovrebbe essere confermata da *polimerase chain reaction* (PCR), microscopia elettronica, test di immu-

nofluorescenza o colture virali. Il test di Tzanck è più rapido ma non specifico. I pazienti con DA, in particolar modo i bambini, possono sviluppare un *eczema molluscatum* con numerosi elementi fino a centinaia. In aggiunta ad un blando trattamento antinfiammatorio, quando le lesioni sono poche, esse si possono rimuovere col curettage o possono essere distrutte dalla crioterapia o vaporizzate dal laser CO₂. L'applicazione topica di imiquimod o di altri farmaci topici immunostimolatori ha dato risultati promettenti, ma è costosa e non sempre ben tollerata, così come altre alternative come la cantaridina (non disponibile in Italia).

Fototerapia ^{19, 20}

Dato che la maggior parte dei pazienti con DA migliora in estate, le radiazioni UV si usano di frequente. La fototerapia è di solito una parte di una cura, ad esempio, è una terapia di secondo livello usata negli adulti e meno nei bambini. Il meccanismo d'azione comprende l'immunomodulazione attraverso l'apoptosi delle cellule infiammatorie, l'inibizione delle cellule di Langerhans e la modifica della produzione di citochine. Inoltre, gli UV hanno un effetto antimicrobico riducendo la colonizzazione di *S. aureus* e migliorano la barriera cutanea.

Le sorgenti attuali di UV comprendono apparecchi capaci di emettere spettri di radiazione selettivi:

- UV a banda larga = Broad-band UV (UVA + UVB = 290-400 nm);
- UVB a banda larga = Broad-band UVB (BB-UVB = 280-315 nm);
- UVB a banda stretta = Narrow-band UVB (NB-UVB = picco: 311-313 nm);
- UVA1 (340-400 nm).

Di regola, la fototerapia è più adatta per forme croniche pruriginose e lichenificate e non dovrebbe essere prescritta in pazienti che presentano un peggioramento durante l'esposizione al sole. In pratica, la scelta dei trattamenti è limitata dalla disponibilità degli apparecchi. Un altro punto dolente è dato dal fatto che i pazienti devono spostarsi 3-5 volte alla settimana per circa 6-12 settimane per recarsi dove la macchina è installata. Inoltre gli UV non trattano efficacemente alcune aree pelose come il capo. In sintesi lavori recenti non sembrano privilegiare una lunghezza d'onda particolare. Gli UV possono anche essere combinati con un farmaco fotosensibilizzante (psoralene) topico o sistemico dato prima dell'esposizione: la cosiddetta PUVA (fotochemioterapia). Tutti i trattamenti con UV e, a maggior ragione, la fotochemioterapia, pongono interrogativi sul rischio di tumori cutanei a lungo termine, insieme all'invecchiamento della pelle. Durante la fotochemioterapia, i pazienti devono indossare occhiali che filtrino gli UV e continuare a portarli anche dopo il trattamento per 1-2 giorni dato che gli psoraleni sono eliminati lentamente. Mentre una cura semplice con gli UV è generalmente ben tollerata, la PUVA ha effetti collaterali che includono nausea, mal di testa, senso di affaticamento, sensazione di bruciore alla pelle, prurito e pigmentazione irregolare della cute, per cui il rapporto costo/beneficio di questo trattamento deve essere valutato con attenzione. Nuovi apparecchi come il laser monocromatico 308 nm ad eccimeri sono promettenti ma possono trattare solo superfici limitate.

Terapia antinfiammatoria sistemica ^{21, 22}

La refrattarietà ad una terapia topica ben condotta è rara e quindi i trattamenti antinfiammatori sistemici devono essere limitati a casi gravi dove il potenziale del trattamento topici (o della *compliance* del paziente) si è esaurito.

I corticosteroidi sono efficaci ma possono essere usati solo per poche settimane a causa dei loro effetti collaterali nel lungo periodo. L'utilità della ciclosporina (3-5 mg/kg/die) e dell'azatioprina (2,5 mg/kg/die) è stata ben documentata in bambini e adulti. La terapia con ciclosporina A è rapidamente efficace, ma richiede un controllo dei segni di tossicità renale. È un farmaco approvato per il trattamento sistemico della DA in molti paesi. L'azatioprina ha un'efficacia più lenta a manifestarsi e non è sempre ben tollerata. Una bassa attività della tiopurina-metiltransferasi è stata associata con un'aumentata mielotossicità, ma i pazienti a rischio possono essere identificati testando l'attività di questo enzima. Il methotrexate è usato come trattamento alternativo. Solo pochi studi hanno documentato i suoi effetti e sono quindi necessari studi randomizzati.

Il micofenolato e la leflunomide, un inibitore della sintesi delle pirimidine, sono stati proposti per il controllo della DA severa. Si tratta di farmaci per i quali, allo stato attuale, non sono disponibili prove da studi clinici controllati e randomizzati. Tali farmaci non possono essere raccomandati come un trattamento convenzionale della DA. L'interferon-gamma (vedi tabella su evidenze e raccomandazioni) non è un trattamento di scelta per la DA e non è registrato in Italia.

Farmaci biologici e probiotici ^{21, 22}

I farmaci biologici presentano nuove opportunità per la DA recalcitrante. Essi attaccano specificamente alcune cellule infiammatorie e loro mediatori e possono inibire dei meccanismi patogeneticamente rilevanti. In alcuni pazienti con DA vi sono state risposte positive con alefacept, rituximab ed efalizumab (quest'ultimo ritirato dal commercio nel febbraio 2009). Infliximab ed un anticorpo anti-IgE (omalizumab) hanno mostrato effetti benefici in pazienti con DA da moderata a severa; il mepolizumab (un anticorpo anti-IL-5) ha quasi completamente eliminato gli eosinofili ematici ma ha avuto un effetto clinico moderato in uno studio a breve termine con due infusioni per paziente.

Il trattamento con probiotici mira a modulare la microflora intestinale per stimolare la risposta immune orientata ai linfociti Th1 che protegge dall'allergia. Sfortunatamente, dopo i primi risultati promettenti, studi controllati non hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel trattamento della DA moderata o severa. Inoltre, secondo un certo numero di studi recenti, non vi è nemmeno l'evidenza che la somministrazione prenatale o postnatale di probiotici riduca la probabilità di sviluppare la DA nei primi due anni di vita.

Programmi educativi e counselling ^{23, 24}

Ci vuole tanto tempo per rispondere alle domande dei pazienti o dei loro genitori. Lo scopo è quello di consentire di avere una vita normale, evitando misure non necessarie e costringenti.

Sintesi delle evidenze e delle raccomandazioni nella gestione terapeutica della DA

STRATEGIA TERAPEUTICA	SINTESI E RACCOMANDAZIONI	LIVELLO DELLE PROVE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Terapia di base			
Igiene	Non sono disponibili dati per raccomandare o evitare l'impiego di specifici detergenti	III	B
Emollienti	Sebbene vi siano dati limitati, l'impiego di emollienti da soli od in combinazione con steroidi topici sembra comunque raccomandabile	I-II	C
Strategie di astensione sulla base della diagnosi di allergia			
Allergie alimentari	Una dieta di esclusione non è in genere indicata nella DA. In pazienti con dimostrata allergia a particolari alimenti può essere utile valutare l'efficacia di una dieta di esclusione	II-III	B
Interventi di prevenzione per soggetti ad alto rischio			
Prolungato allattamento al seno	Nonostante numerosi studi, non ci sono prove definitive relative agli effetti protettivi dell'allattamento al seno	I-II	B
Restrizione dietetica materna durante la gravidanza e l'allattamento	Restrizioni dietetiche materne durante l'allattamento potrebbero proteggere i figli dallo sviluppo di DA in presenza di una storia familiare di atopia. Limiti metodologici negli studi suggeriscono cautela nell'applicazione di questi risultati che sembrano smentiti da studi più recenti	I	B
Probiotici somministrati durante la gravidanza alla madre ed al bambino durante i primi mesi di vita	La supplementazione di alcuni probiotici nella madre e nel bambino durante i primi mesi di vita sembra efficace nel prevenire o ritardare la comparsa di dermatite atopica. Ma studi recenti sono del tutto critici	II	B
Controllo delle polveri domestiche	Non sono disponibili dati univoci per la riduzione delle polveri domestiche. Tale riduzione è consigliabile in soggetti con sensibilizzazione agli acari e sintomi respiratori. Il rivestimento dei materassi sembra essere il più efficace intervento	I-II	B
Tessuti d'abbigliamento	È opportuno raccomandare ai pazienti di evitare tessuti di abbigliamento con fibre grossolane e ruvide che possono peggiorare la DA	I-II	B
Contatto con animali	Non vi sono raccomandazioni particolari per quanto riguarda la presenza di animali nell'ambiente domestico	IV	C

(continua)

(segue)

Trattamenti antinfiammatori topici			
Corticosteroidi	Generale consenso come trattamento standard delle manifestazioni infiammatorie della DA. Complicanze cutanee, quali atrofia ed ipertricosi, possono limitarne l'uso a lungo termine. Gli effetti avversi degli steroidi sono spesso enfatizzati dal pubblico ("steroido-fobia"). L'uso a lungo termine intermittente di corticosteroidi sembra essere una modalità efficace e sicura di controllo della malattia	I	A
Inibitori topici della calcineurina	Possono rappresentare un'alternativa agli steroidi topici nei soggetti riluttanti e nel trattamento di aree sensibili come il viso e le pieghe. Ad oggi gli studi più completi non hanno osservato un rischio aumentato di infezioni virali cutanee né di carcinogenesi	II	B
Catrami e derivati	Non sono, in genere, raccomandati per il trattamento della DA	V	C
Doxepina topica	Non può essere considerata come un trattamento di scelta del prurito nella DA e non è disponibile nel nostro paese	II	B
Antistaminici	Sulla base delle prove disponibili, non è possibile raccomandare, in generale, gli antistaminici orali per il controllo del prurito nella DA. Antistaminici non sedativi possono essere impiegati in soggetti con dermografismo o rino-congiuntivite allergica	III	B
Terapia antibatterica e antifungica	In assenza di segni clinici di infezione, gli antibiotici orali o topici non sono raccomandati. Gli antibiotici orali sono efficaci quando sia presente un'infezione cutanea. Gli antibiotici topici possono essere efficaci in presenza di infezione, tuttavia, possono indurre resistenze	III	B
Fototerapia	UVB, combinazioni di UVA/UVB, UVB a banda stretta o UVA1 sono possibili opzioni terapeutiche in soggetti con DA estesa e/o resistente agli steroidi topici. I dati relativi a differenti protocolli di trattamento sono limitati	III	A
Terapia antinfiammatoria sistemica			
Steroidi	Esiste consenso circa l'impiego degli steroidi sistemici nella DA grave e refrattaria ai trattamenti topici. L'impiego a lungo termine è limitato dalla importante tossicità	V	C

(continua)

(segue)

Ciclosporina	Efficace nel trattamento della DA grave, ma trova limiti nella sua tossicità a lungo termine. Una terapia intermittente rispetto a trattamenti continuativi può ridurre gli effetti avversi	I	A
Azatioprina	Non può essere considerata come un trattamento di scelta per la DA	IV	C
Interferon-gamma	Non può essere considerato un trattamento di scelta per la DA e non è registrato, in Italia, per tale indicazione. L'impiego del farmaco trova limiti negli importanti effetti collaterali associati	II	C
Sostegno psicologico e psicoterapia	Dati limitati da studi controllati suggeriscono che interventi di sostegno psicologico possano essere utili nel ridurre il grado di attività della malattia	II	C
Interventi educativi	Esistono dati contrastanti relativi agli effetti di interventi educativi. È del tutto plausibile che l'efficacia possa dipendere dalle tecniche adottate e dalla durata degli interventi	II	B

zioni inutili. Nell'ultima decade, i programmi educativi si sono affermati in diversi paesi europei. Programmi interdisciplinari standardizzati che coinvolgono dermatologi, pediatri, psicologi/psicosomatisti e dietologi si sono dimostrati in grado di migliorare i sintomi, oltre che ottimizzare l'uso delle medicazioni nei pazienti col risultato di un significativo miglioramento nella qualità di vita. La partecipazione in uno di questi programmi è quindi altamente raccomandabile.

Sostegno psicologico e psicoterapia ²⁵

Gli interventi psicologici possono essere svariati. In molte patologie croniche è stato dimostrato come la presa di coscienza della propria condizione e la possibilità di adottare strategie di convivenza con la stessa (*coping*) possano avere effetti favorevoli a lungo termine. Inoltre, è stato suggerito che il grattamento possa divenire un'abitudine che può essere contrastata con interventi che inducano un cambiamento (*habit reversal technique*). Infine, è stato suggerito che lo stress psicofisico possa peggiorare la malattia che potrebbe dunque trarre beneficio da tecniche di rilassamento (vedi tabella su evidenze e raccomandazioni).

Terapie non convenzionali, complementari o alternative

Sulla base delle limitate prove disponibili, i trattamenti complementari o alternativi (balneoterapia, erbe cinesi, omeopatia, massaggi, supplementazione con acidi grassi essenziali) non possono essere raccomandati nella DA.

Revisione critica e commento

Queste linee guida rappresentano una sintesi delle attuali Linee Guida ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 Position Paper sulla diagnosi e il trattamento della DA e delle raccomandazioni per la gestione clinica della DA in Italia (Naldi L, Chatenoud L, Girolomoni G, Pucci N, Vierucci A, Gelmetti C).

Bibliografia

- 1 Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al.; for the European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. *ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;24:317-28 [Position Paper].
- 2 De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, et al. *Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects?* J Invest Dermatol 2009;129:14-30 [Review].
- 3 Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. *Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1203-9 [Studio cross-sectionale].
- 4 Gelmetti C. *Dermatite atopica: dalla storia alle cure di oggi*. In: Gelmetti C, a cura di. *La Scuola dell'Atopia*. Milano: Springer 2007, pp. 7-22 [Capitolo di libro].
- 5 García BE, Gamboa PM, Asturias JA, et al.; Clinical Immunology Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *Guidelines on the clinical usefulness of determination of specific immunoglobulin E to foods*. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:423-32 [Linee Guida].
- 6 Grimalt R, Ménégaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. *The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study*. Dermatology 2007;214:61-7 [Studio randomizzato controllato].
- 7 Ricci G, Bendandi B, Bellini F, et al. *Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:245-9 [Studio clinico].
- 8 Ricci G, Dondi A, Patrizi A. *Useful tools for the management of atopic dermatitis*. Am J Clin Dermatol 2009;10:287-300 [Review].
- 9 Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. *Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN*. Allergy 2007;62:723-8 [Position Paper].
- 10 Wollenberg A, Bieber T. *Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept*. Allergy 2009;64:276-8 [Editoriale].
- 11 Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study*. BMJ 2003;326:1367 [Studio randomizzato controllato].
- 12 Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, et al. *Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment*. Allergy 2008;63:742-50 [Studio randomizzato controllato].
- 13 Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. *Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis*. J Invest Dermatol 2007;127:808-16 [Studio caso-controllo].

- 14 Reitamo S, Rustin M, Harper J et al. *A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients*. Br J Dermatol 2008;159:942-51 [Studio in aperto non comparativo].
- 15 Langley RG, Eichenfield LF, Lucky AW, et al. *Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis*. Pediatr Dermatol 2008;25:301-7 [Studio in aperto – fase di estensione di uno studio di fase III].
- 16 Niebuhr M, Mai U, Kapp A, et al. *Antibiotic treatment of cutaneous infections with Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities*. Exp Dermatol 2008;17:953-7 [Studio microbiologico su antibioticoresistenza].
- 17 Boguniewicz M, Leung DY. *Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:4-13 [Review].
- 18 Hong SP, Kim MJ, Jung MY, et al. *Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement*. J Invest Dermatol 2008;128:2880-7 [Studio sperimentale su animale].
- 19 Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. *Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2009;60:77-84 [Studio randomizzato controllato].
- 20 Akhavan A, Rudikoff D. *Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy*. Semin Cutan Med Surg 2008;27:151-5 [Review].
- 21 Ricci G, Dondi A, Patrizi A, et al. *Systemic therapy of atopic dermatitis in children*. Drugs 2009;69:297-306 [Review].
- 22 Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. *Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomized controlled trial*. BMJ 2006;332:933-8 [Studio randomizzato controllato].
- 23 Ricci G, Bendandi B, Aiuzzi R, et al. *Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis*. Pediatr Dermatol 2009;26:1-5 [Studio clinico].
- 24 Naldi L. *Dermatite atopica: epidemiologia*. In: Gelmetti C, a cura di. *La Scuola dell'Atopia*. Milano: Springer 2007, pp. 23-35 [Capitolo di libro].
- 25 Williams HC, Grindlay DJ. *What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 1. Definitions, causes and consequences of eczema*. Clin Exp Dermatol 2010;35:12-5 [Review].

Psoriasi

G. Altomare, S. Chimenti, A. Giannetti, G. Girolomoni,
M. Maccarone, T. Lotti, G.A. Vena

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI

Malattia infiammatoria a carattere cronico-recidivante, su base genetica, condizionata dal sistema immunitario, caratterizzata da un'aumentata proliferazione epidermica. Considerata fino a qualche tempo fa una patologia di esclusivo interesse dermatologico, viene giustamente interpretata oggi come una malattia a carattere sistemico per il coinvolgimento di molteplici organi e apparati con pesanti ripercussioni sulla vita sociale e di relazione.

Incidenza/frequenza nella popolazione ¹⁻³

La psoriasi viene riscontrata nello 0,3-4,6% della popolazione mondiale. Risulta essere meno frequente nelle popolazioni che vivono nelle aree tropicali e subtropicali rispetto a quelle che risiedono alle latitudini più temperate. La razza bianca appare più colpita, mentre lo sono meno quella orientale e in particolare la razza nera. Dai pochi dati epidemiologici italiani pare che circa il 3,1% della popolazione adulta sia colpito dalla psoriasi e di questi circa il 10% sia colpito da una forma grave con un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti.

Età di insorgenza ¹

Pur potendo manifestarsi in qualunque età, sono stati riscontrati due picchi di insorgenza, uno precoce (16-22 anni) e uno tardivo (57-60 anni). I soggetti con familiarità per psoriasi mostrano la tendenza a un più precoce esordio della malattia. Inoltre, il rischio di sviluppare la psoriasi nel corso della vita risulta 3 volte maggiore nei discendenti di soggetti affetti precocemente da questa malattia rispetto ai discendenti di coloro che l'avevano sviluppata dopo i 30 anni. L'esordio precoce si accompagna anche ad una maggiore gravità delle manifestazioni.

Sesso ¹

Sono state osservate alcune differenze nei due sessi, risultando più precoce l'insorgenza nel sesso femminile (picco giovanile di insorgenza fra i 5 e 9 anni) che in quello maschile (picco giovanile fra i 15 e i 19 anni). La prevalenza della malattia nell'età adulta nei due sessi risulta invece sovrapponibile.

Decorso

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica che può avere conseguenze importanti sulla percezione dell'immagine corporea, sulle relazioni sociali e sulla qualità della vita del soggetto.

La storia naturale della malattia prevede possibili peggioramenti nei mesi invernali e in seguito a stress psicologici, mentre i mesi estivi con l'esposizione al sole possono indurre anche miglioramenti clinici consistenti. Di estrema importanza il ruolo dei fattori esterni nel modulare negativamente l'espressività clinica della malattia (fumo di sigaretta, assunzione di alcol, farmaci, agenti infettivi, ecc.). I traumi possono indurre la comparsa delle lesioni (isomorfismo reattivo o fenomeno di Koebner).

Eziopatogenesi e comorbidità ⁴⁻⁶

È ormai noto che la psoriasi non è una patologia a carico esclusivo della cute, ma è una condizione sostenuta da un'infiammazione cronica e da alterazioni immunologiche che possono aumentare il rischio di insorgenza di una serie di comorbidità, quali dislipidemia, obesità, diabete mellito, epatopatia steatosica non alcolica fino alla sindrome metabolica, malattie cardiovascolari, malattie infiammatorie croniche intestinali (specie morbo di Crohn), ansia, depressione e soprattutto il coinvolgimento delle articolazioni e delle entesi. L'interessamento articolare va tuttavia considerato una componente della malattia psoriasica piuttosto che una vera e propria comorbidità.

Alla comparsa della psoriasi concorrono una predisposizione genetica e l'influenza dei già citati fattori scatenanti ambientali.

La patogenesi è immunomediata con coinvolgimento del sistema immunitario innato (cellule dendritiche plasmocitoidi e mieloidi, neutrofilo, monociti) e adattativo [attivazione dei linfociti T-memoria e secrezione di citochine di tipo T helper (Th)1, Th17, Th22] e rilascio di varie citochine quali interleuchina (IL)-12, IL-23, *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa, interferone (IFN)-alfa e gamma, IL-17, IL-21, IL-22, ognuna con un distinto ruolo patogenetico. In sostanza, fattori genetici di suscettibilità interagiscono con fattori scatenanti che portano ad una abnorme risposta immunitaria che a sua volta determina iperproliferazione dei cheratinociti. Dal punto di vista genetico, la psoriasi deve essere considerata un modello poligenico con una modalità di trasmissione ereditaria complessa. I loci associati con la malattia sono stati definiti PSORS (*PSORiasis susceptibility*); il più importante (PSORS-1) si trova sul braccio corto del cromosoma 6 (p21) e contiene HLA-Cw6 ed il gene di corneodesmosina, una proteina epidermica importante per la coesione dei cheratinociti.

Una recente ricerca alla quale hanno contribuito genetisti italiani ha permesso di individuare nel cromosoma 1 l'assenza dei geni LCE3B e LCE3C, codificanti per proteine implicate nella funzione di barriera della cute ⁷.

DIAGNOSI

La diagnosi si basa quasi esclusivamente sugli aspetti clinici della malattia e nei casi dubbi può essere utile il ricorso ad esame istologico o ad altre indagini per porre diagnosi differenziale.

Clinica ⁸

La forma di psoriasi più comune è quella *a placche* (psoriasi volgare, circa l'80% dei casi) che è caratterizzata da chiazze eritematose con tonalità variabile dal roseo al rosso intenso, a margini arrotondati netti, sovente riconoscibile alla periferia, ricoperte da squame di colorito biancastro madreperlaceo, tipicamente pluristratificate, di dimensioni e spessore variabili. Le lesioni possono essere associate a prurito e bruciore. Il numero e le dimensioni delle lesioni sono estremamente variabili e in casi estremi può essere coinvolto tutto il tegumento (eritrodermia). Le lesioni possono presentarsi in ogni area della superficie corporea ma tipicamente si riscontrano sulle superfici estensorie, spesso in maniera simmetrica. Segue per le frequenze, la forma *guttata* (psoriasi eruttiva, circa il 10% dei casi), caratterizzata da papule eritemato-squamose, meno infiltrate e squamose rispetto alla forma a placche, e spesso localizzate sulla porzione superiore di tronco ed arti. Non di rado rappresenta la forma d'esordio in infanzia ed adolescenza e si associa con infezioni faringo-tonsillari (da streptococco). Può andare incontro a risoluzione spontanea o evolvere in una forma a placche. La malattia però comprende diverse forme, con peculiarità legate alla sede, alla morfologia o all'età d'insorgenza, come di seguito riportato.

Particolari forme di psoriasi cutanea

Cuoio capelluto	Spesso coinvolto nei pazienti con psoriasi volgare, può essere anche l'unica sede colpita. Le lesioni possono essere isolate o confluire a formare una calotta che riveste tutto il capillizio, spesso associate a lesioni da grattamento. A volte è presente una corona eritematosa in sede fronto-temporale e retroauricolare con diffusa desquamazione simil-furfuracea (diagnosi differenziale con dermatite seborroica)
Volto	Talvolta interessato in corso di malattia estesa-grave o più raramente coinvolto da lesioni guttate isolate in corso di psoriasi eruttiva. Caratteristico il coinvolgimento delle palpebre con piccole chiazze ricoperte da fine desquamazione. Manifestazioni localizzate nelle aree seborroiche, a volte accompagnate da interessamento preternale e mediodorsale (seboriasi o sebopsoriasi), sono considerate come forme legate all'azione scatenante da parte di lieviti (<i>Malassezia</i>) in pazienti con evidente seborrea
Palmo-plantare	Frequente e a volte di difficile differenziazione con altre dermatiti (ad esempio, da contatto) o ipercheratosi di varia natura. Le lesioni prediligono le aree di pressione con chiazze nettamente delimitate o con elementi lenticolari (chiodi psoriasici) circondati da alone eritematoso. A volte l'ipercheratosi è diffusa, più evidente in sede calcaneare o nelle eminenza tenar e ipotenar fino al polso, complicandosi con fissurazioni dolorose e invalidanti. Il coinvolgimento della superficie dorsale delle dita è frequente e interessa il perionichio comportando una maggiore gravità delle alterazioni ungueali
Unghie	Spesso colpite (40-45% dei pazienti con psoriasi volgare fino all'87% per quelli con artropatia nei quali può rappresentare l'unica manifestazione cutanea). Secondo alcuni autori, l'unghia risulta funzionalmente legata alle strutture distali ossee, tendinee e ligamentose delle falangi ⁹ . Il coinvolgimento dell'unghia può suggerire quindi un importante "link" tra psoriasi e artrite. Le alterazioni ungueali più frequenti interessano la lamina, con depressioni puntiformi (unghia a ditale da cucito o "pitting") o con striature trasversali. Possono esserci inoltre discromie (leuconichie e aree tondeggianti giallo-brunastre "a goccia d'olio"), ipercheratosi subungueale con sollevamento distale dell'unghia e onicolisi fino a completa distruzione della lamina

(continua)

(segue)

Mucose e pseudomucose	Può essere colpita la lingua in sede dorsale con aree di disepitelizzazione o aree eritematose e lisce per perdita delle papille (lingua a carta geografica) o con profonde solcature longitudinali (lingua scrotale). Frequente l'interessamento di glande e/o solco balano-prepuziale o vulva, con lesioni eritematose a margini netti in genere non desquamanti e non infiltrate
Pieghe (p. invertita o intertriginosa)	Coinvolgimento di pieghe inguinali, sottomammarie, interglutea, ombelicale e con minor frequenza di cavi ascellari, specie in soggetti obesi a causa del maggior sfregamento delle superfici cutanee. Le chiazze appaiono francamente eritematose, lisce, poco o nulla desquamanti
P. pustolosa	<p>Può essere localizzata o generalizzata. La lesione elementare è una pustola di 1-5 mm, biancastra, amicrobica, che generalmente evolve in una crosta giallastra</p> <p>Esistono due varianti della forma localizzata:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la psoriasi palmo-plantare di Barber: caratterizzata da comparsa a poussés di elementi pustolosi sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi, circondati da un alone eritematoso, associati ad intenso prurito e sintomatologia urente - l'acrodermite continua di Hallopeau: inizia, generalmente, con pustole peri- e subungueali che poi possono confluire formando delle squame e coinvolgendo le unghie e le falangi distali. Nelle forme più severe si possono verificare fenomeni di osteolisi che portano alla mutilazione dell'ultima falange <p>La psoriasi pustolosa generalizzata, invece, è una grave variante clinica che comprende un gruppo eterogeneo di manifestazioni, la più importante delle quali è la forma acuta di von Zumbush. Essa si manifesta con la comparsa improvvisa di numerose pustole superficiali amicrobiche, che si raggruppano in ampie raccolte di pus alla periferia delle chiazze con evoluzione in croste brunastre. La superficie cutanea interessata è solitamente estesa anche per più del 60%, portando, spesso, ad una condizione di suberitrodermia. È comune la compromissione dello stato generale con febbre, poliartralgie, alterazioni elettrolitiche e ipoalbuminemia</p> <p>Altre più rare forme pustolose generalizzate sono l'impetigo erpetiforme (tipica del terzo trimestre di gravidanza), la forma generalizzata anulare e quella esantematica</p>
P. eritrodermica	<p>Può essere scatenata da farmaci (litio, beta-bloccanti, IFN-alfa, antimalarici, antinfiammatori, tetracicline e ACE-inibitori), sospensione improvvisa di steroidi topici e sistemici, infezioni acute o stress emozionali molto intensi. Colpisce più del 90% della superficie corporea, ed è caratterizzata da eritema ed edema diffusi, fine desquamazione superficiale, fissurazioni e distrofia ungueale. Sintomi associati sono prurito, senso di freddo, limitazione nei movimenti e malessere. Talvolta sono presenti febbre, linfadenopatia superficiale, perdita di peso, disidratazione e oliguria. Se l'eritrodermia persiste per alcuni giorni, si possono manifestare ipoalbuminemia, iposideremia, iponatriemia, con ripercussioni su termoregolazione ed emodinamica, fino ad arrivare ad uno scompenso cardiocircolatorio. Temibili complicanze sono le infezioni sistemiche stafilococciche, che possono portare ad uno shock settico, e le polmoniti di origine virale o batterica</p>
P. del bambino	<p>Raro l'esordio nel primo decennio di vita e in questi casi l'anamnesi familiare è spesso positiva. La clinica è simile a quella dell'adulto, anche se le dimensioni delle lesioni sono, di solito, minori e vi è una prevalenza dell'eritema rispetto alla desquamazione. Il volto è più colpito che nell'adulto. Una variante tipica dei bambini al di sotto dei due anni di età è la psoriasi dell'area del pannolino, con lesioni a margini netti, eritematose e che coinvolgono le pieghe inguinali. La forma più comune nei bambini è la psoriasi guttata, spesso preceduta da un'infezione faringotonsillare da Streptococco</p> <p>L'eritrodermia, la psoriasi pustolosa e l'artrite psoriasica sono invece rarissime</p>

Psoriasi artropatica (PsA) ^{10, 11}

La PsA è presente in circa il 30% dei pazienti affetti da psoriasi, anche se le stime di frequenza variano a seconda delle casistiche considerate. In molti di questi casi può essere responsabile di disabilità e riduzione della qualità della vita.

Può essere definita come una osteo-artro-entesopatia infiammatoria associata con la psoriasi o con una predisposizione per la psoriasi, che può coinvolgere sia il compartimento osteo-articolare assiale che periferico. È classificata fra le spondiloartriti sieronegative e presenta una vasta eterogeneità per tipo di presentazione, decorso clinico e articolazioni colpite. Fino a qualche anno fa si riteneva che la PsA fosse un'artropatia relativamente benigna, con sinovite di breve durata e scarso danno articolare residuo. Oggi è considerata una malattia invalidante, associata ad una significativa progressione radiologica ed una rilevante compromissione dello stato funzionale.

I pazienti, nelle forme più comuni, presentano all'esordio un coinvolgimento asimmetrico delle articolazioni interfalangee distali, entesiti a vari livelli, con possibile interessamento della colonna vertebrale e/o delle articolazioni sacroiliache. Il coinvolgimento cutaneo e quello articolare spesso non sono contemporanei, perché nella maggioranza dei casi la psoriasi precede anche di anni l'interessamento articolare.

La tradizionale classificazione di Moll and Wright (1973) della PsA è tuttora valida e distingue 5 varianti cliniche:

- oligoartrite asimmetrica;
- interfalangea distale;
- artrite mutilante;
- poliartrite simmetrica (simil-reumatoide);
- spondilite con o senza sacroileite.

Dal punto di vista *radiografico*, la PsA si manifesta principalmente con erosioni e apposizioni ossee che interessano le articolazioni distali, associati talvolta ad infiammazione ed edema del periostio. Il coinvolgimento assiale può rimanere asintomatico per anni, colpendo più spesso il rachide cervicale e meno quello lombare. Il processo infiammatorio si estende alle articolazioni interapofisarie e ai legamenti intervertebrali con comparsa di ponti ossei fra una vertebra e l'altra (sindesmofiti) con marcata perdita della mobilità del rachide.

In una fase precoce, tuttavia, la PsA si caratterizza per l'assenza di alterazioni strutturali, radiograficamente evidenziabili, e per il coinvolgimento delle entesi, che può essere rilevato dalla risonanza magnetica e/o dall'*ecografia*. Quest'ultima è un'indagine molto utile, quando eseguita da personale esperto, e con un ottimo rapporto costo-beneficio.

Sono stati proposti diversi criteri diagnostici; i *criteri di Moll e Wright* del 1973, sono stati per anni i più utilizzati, e consistono in:

- artrite infiammatoria (periferica e/o sacroileite o spondilite);
- presenza di psoriasi;
- negatività del fattore reumatoide.

Ultimamente la "Classification criteria of psoriatic arthritis" (CASPAR) ha sviluppato dei nuovi e più adeguati criteri per definire la PsA con una specificità del 98,7% e una sensibilità del 91,4%.

Criteria CASPAR ¹⁰

Malattia articolare infiammatoria attiva con almeno un punteggio di 3 raggiunto considerando i seguenti item:

- psoriasi in atto (punteggio = 2);
- psoriasi pregressa (senza lesioni in atto; punteggio = 1);
- storia familiare di psoriasi (in assenza di storia personale di psoriasi o psoriasi in atto; punteggio = 1);
- dattilite (punteggio = 1);
- neoapposizione ossea periarticolare (punteggio = 1);
- assenza del fattore reumatoide (punteggio = 1);
- distrofia ungueale (punteggio = 1).

Istopatologia

Le alterazioni istologiche patognomoniche della psoriasi sono: paracheratosi dello strato corneo, assenza di cellule granulose, acantosi e allungamento delle papille dermiche, aumento delle mitosi nello strato basale e infiltrato linfocitario di densità variabile, associato a microascessi di polimorfonucleati. Il derma papillare presenta edema e capillari tortuosi ed ectasici. La pustola psoriasica è caratterizzata da raggruppamenti di neutrofili nello strato spinoso (pustola spongiforme di Kogoj) o negli strati più superficiali dell'epidermide (microascessi di Munro), al di sotto dello strato corneo (pustola subcornea) o all'interno dello strato corneo (pustola intracornea).

Altre indagini

Particolarmente utile l'analisi videocapillaroscopica della piega ungueale e/o della cute lesionale ¹². La presenza dei tipici capillari dilatati e tortuosi, con aspetto glomerulare o a gomitolato, consente la diagnosi differenziale con altre patologie "psoriasiformi", come le forme eczematose. Nelle forme pustolose, l'esame microbiologico del materiale purulento può consentire di escludere la natura microbica della pustola. In casi dubbi, altri esami utili per la diagnosi differenziale con altre patologie, a parte il già citato esame istologico, includono esame micologico e test epicutanei.

Indici di gravità della psoriasi cutanea ed articolare

Sebbene la psoriasi sia la patologia cutanea per la quale è stato elaborato il più alto numero di indici di valutazione della gravità, al momento non esiste un sistema olistico che raccolga tutte le possibili "misure" di gravità, intesa non soltanto in termini di patologia cutanea, ma anche di qualità della vita, impatto psicologico e sociale, disabilità, comorbidità associate, presenza di lesioni ungueali, ecc.

Pur riconoscendone svariati limiti, la misura più frequentemente usata è il *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).

Formula per il calcolo del PASI (0-72)

$$0,1(Eh + Ih + Dh)Ah + 0,2(Eu + lu + Du)Au + 0,3(Et + It + Dt)At + 0,4(El + Il + Dl)Al$$

h: testa; u: arti superiori; t: tronco; l: arti inferiori; A: area affetta

Punteggio (0-6): 0: nessun interessamento, 1: < 10%, 2: 10 < 30%, 3: 30 < 50%, 4: 50 < 70%, 6: 90-100%

E: eritema; I: infiltrazione; D: desquamazione

Punteggio (0-4): 0: assente, 1: lieve, 2: moderato, 3: marcato, 4: molto marcato

Un'altra misura frequentemente usata è la superficie cutanea affetta (*Body Surface Area* – BSA), indice basato sulla sola determinazione della percentuale di superficie corporea affetta dalla malattia.

Criteria proposti per valutare la gravità della psoriasi

Gravità della psoriasi	Criteria dell'Efficacy Working Party European Medicines Agency, modificati
In remissione o minima	Assenza stabile di lesioni. Segni minori/borderline (es. pitting ungueale, desquamazione cuoio capelluto). Poche chiazze isolate ignorate dal paziente
Lieve	BSA < 10%, PASI < 10; buon controllo da parte di terapia topica
Moderata	BSA > 10%, PASI 10-20; ricorso a terapia topica possibile e non problematico
Moderata-severa	BSA > 10%, PASI 10-20; mancata risposta a terapia topica oppure BSA < 10% ma lesioni in aree "problematiche" (es. viso, superfici palmo-plantari)
Severa	BSA > 20%, PASI > 20 o BSA < 20% ma importanti manifestazioni locali o instabile o rapidamente progressiva PsA invalidante
Severa a prognosi riservata	Psoriasi pustolosa generalizzata; eritrodermia psoriasica; associazione con sintomi sistemici e possibile "skin failure"

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 25-6-2005/Allegato 2

Altro indice di gravità è l'impatto sulla qualità della vita, valutato mediante strumenti specifici come il *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). In base alla regola del "dieci", è stato proposto che valori superiori a 10 di PASI, BSA o DLQI possono permettere di identificare una psoriasi severa¹³.

Il gruppo GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*), composto da autorevoli reumatologi e dermatologi provenienti da vari Paesi del mondo, ha proposto la distinzione in vari gradi di gravità anche nella PsA, differenziando quest'ultima in artrite periferica, artrite assiale, entesite e dattilite¹³.

Criteria di gravità della PsA secondo il gruppo GRAPPA

	LIEVE	MODERATA	SEVERA
PsA periferica	< 5 articolazioni No danno radiografico No perdita di funzionalità fisica Minimo impatto su QoL Gravità lieve secondo il paziente	≥ 5 articolazioni Danno radiografico Inadeguata risposta Moderata perdita di funzionalità fisica Moderato impatto su QoL Gravità moderata secondo il paziente	≥ 5 articolazioni Danno radiografico severo Inadeguata risposta Grave perdita di funzionalità fisica Notevole impatto su QoL Gravità marcata secondo il paziente
PsA assiale	Dolore lieve No perdita funzionale	Perdita funzionale o BASDAI > 4	Fallimento terapeutico
Entesite	1-2 distretti interessati No perdita funzionale	> 2 distretti interessati o perdita funzionale	> 2 distretti interessati o perdita funzionale e fallimento terapeutico
Dattilite	Dolore assente o lieve Funzionalità normale	Erosioni o perdita funzionale	Fallimento terapeutico

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BSA: superficie cutanea affetta; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; QoL: qualità della vita.

Da Ritchlin et al., 2009¹³

GESTIONE TERAPEUTICA

Fermo restando che ogni terapia va costruita su misura del paziente e non può essere standardizzata, nel trattamento della psoriasi vengono adottati approcci diversificati nei quali si identifica una terapia locale, nei casi meno gravi, per passare poi alla fototerapia o ai farmaci per via sistemica nelle forme più impegnative. Numerosi fattori condizionano comunque la scelta del trattamento. Le cure, anche se sono in grado di far regredire la malattia, non impediscono alla psoriasi di ripresentarsi. Ciò implica la necessità di una strategia di controllo della malattia nel lungo periodo modulata in base alle esigenze cliniche, valutando il rapporto rischio/beneficio.

I risultati di efficacia negli studi clinici più recenti con i farmaci sistemici (biologici) indicano la risposta come percentuale di miglioramento del PASI: vengono così indicate con le diciture PASI 50, PASI 75 e PASI 90 le riduzioni del punteggio basale rispettivamente di almeno il 50, 75 e 90%.

Le linee guida dell'*American Academy of Dermatology* (AAD) che verranno talora considerate più avanti usano la seguente scala di giudizio qualitativo dei trattamenti:

Livello di evidenza

I = buona qualità "patient-oriented"

II = limitata qualità "patient-oriented"

III = altri tipi di evidenza, compresi linee guida, *consensus report*, opinioni e studi su piccole casistiche.

Forza di raccomandazione

A = raccomandazione basata su un'evidenza consistente e di buona qualità

B = raccomandazione basata su un'evidenza inconsistente e di limitata qualità

C = raccomandazione basata su *consensus report*, opinioni e studi su piccole casistiche.

Terapia topica ^{14, 15}

La terapia topica rimane il trattamento di prima scelta nella psoriasi lieve-moderata. Si stima che circa il 90% dei pazienti psoriasici soffre di forme lievi-moderate e la terapia topica in queste forme rappresenta il "gold standard". Le nuove formulazioni disponibili e le nuove strategie terapeutiche, se efficacemente spiegate ai pazienti, sono in grado di controllare la maggioranza delle forme localizzate e paucilesionali. Per aumentare la "compliance" da parte del paziente è necessario individuare un trattamento topico efficace, di gradevole formulazione e di semplice e pratica applicazione.

Trattamenti topici della psoriasi: forza di raccomandazione e livello di evidenza

FARMACO	FORZA DI RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA
Corticosteroidi di classe I	A	I
Corticosteroidi di classe II	B	II
Corticosteroidi di classe III/IV	A	I
Corticosteroidi di classe V/VI/VII	A	I
Analoghi della vitamina D	A	I
Tazarotene	A	I
Immunomodulatori topici (tacrolimus e pimecrolimus)	B	II
Antralina	C	III
Catrame minerale (<i>coal tar</i>)	B	II
Combinazione corticosteroidi e acido salicilico	B	II
Combinazione corticosteroidi e analoghi della vitamina D	A	I
Combinazioni corticosteroidi e tazarotene	A	I
Combinazione tacrolimus e acido salicilico	B	II

NB. Il sistema statunitense di classificazione della potenza dei corticosteroidi prevede una suddivisione in 7 classi, da I (molto potente) a VII (molto debole). Invece, la classificazione del nostro prontuario, simile a quella britannica, classifica gli steroidi in 4 classi, in ordine crescente di potenza.

Da Menter et al., 2009, mod. ¹⁵

I cheratolitici (ad esempio, acido salicilico ed urea a concentrazioni variabili) sono utili per il decappaggio e vengono comunemente usati in combinazione a farmaci topici, anche per

favorire l'attività di questi ultimi. Allo stesso modo, anche gli emollienti sono spesso usati in associazione a terapie attive e possono avere un ruolo adiuvante.

Il catrame è oggi poco utilizzato perché scarsamente tollerato e dall'odore sgradevole ed associato ad un potenziale rischio, seppur basso, carcinogenetico. L'azione è lenta e per potenziarne l'effetto viene associato alla fototerapia con UVB (= metodo di Goeckerman) o con la terapia di Ingram (ditanolo e UVB).

Anche l'antralina (ditanolo) viene poco usata per la scarsa accettabilità, essendo irritante e sporcando la biancheria e la pelle. Per limitare l'irritazione, viene impiegata a basse concentrazioni (0,1-0,25%) che sono aumentate poi progressivamente fino all'1-3% e mediante "short contact" per un tempo non superiore a trenta minuti e successivo lavaggio con sapone a pH acido. Si auspica la disponibilità di nuove formulazioni contenenti basse concentrazioni in grado di eludere gli effetti negativi del ditanolo.

Tazarotene è un retinoide sintetico commercializzato come gel alla concentrazione di 0,1 e 0,05%. Il potenziale effetto irritante può essere ridotto dall'uso in associazione di steroidi topici. Può avere effetti teratogeni (FDA pregnancy category X).

Gli immunomodulatori topici possono risultare utili limitatamente alla psoriasi di aree delicate (volto, pieghe e genitali), ma non sono approvati per il trattamento della psoriasi.

I corticosteroidi topici sono i preparati più diffusamente usati nel trattamento della psoriasi lieve-moderata, da soli o in associazione ad altre terapie. Sono generalmente ben tollerati, possono avere effetti indesiderati sia localmente che, più raramente, a livello sistemico. Si sconsiglia l'uso prolungato, che aumenta il rischio di effetti collaterali locali, e/o su vaste aree per ridurre l'assorbimento sistemico. Per gli steroidi più potenti le evidenze disponibili sono limitate ad un massimo di 4 settimane di terapia. Va raccomandato di non superare la dose indicata nel foglietto illustrativo di ogni prodotto. La scelta dello steroide si basa sulla potenza e sulla localizzazione delle lesioni, comunque in generale è preferibile prescrivere le molecole di nuova generazione con minor rischio atrofogenico. La scelta della formulazione farmaceutica (crema, pomata, unguento, gel, lozione, mousse) assume particolare importanza a seconda della sede da trattare.

Per localizzazioni resistenti è particolarmente adatta una formulazione oclusiva a rilascio controllato di corticosteroidi in grado di ridurre, grazie al bendaggio oclusivo, i tempi di trattamento.

Recentemente è stato registrato in Italia e in vari paesi d'Europa il primo cerotto medicato che veicola betametasona valerato (0,1%) in formulazione oclusiva già pronta per l'uso, di facile applicazione e a maggior vantaggio del dermatologo e dei pazienti.

La sospensione degli steroidi topici deve essere sempre progressiva al fine di evitare il "rebound" della malattia.

I derivati della vitamina D3 (calcipotriolo, tacalcitolo, calcitriolo) sono anch'essi molto usati e hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quelli di corticosteroidi potenti. Tuttavia, a differenza di questi ultimi, i derivati della vitamina D3 possono causare irritazione cutanea, ad eccezione del tacalcitolo che tra l'altro viene somministrato una sola volta al giorno. In caso di sovradosaggio, l'assorbimento percutaneo dei derivati della vitamina D3 può portare a ipercalcemia e ipercalciuria. L'associazione calcipotriolo con betametasona dipropionato si è rivelata più efficace dei singoli principi attivi. Tale associazione, già disponibile nella formulazione di unguento, è stata recentemente formulata come gel per l'applicazione sul cuoio capelluto.

Fototerapia ¹⁶

La fototerapia rappresenta un presidio molto efficace nelle forme di gravità moderata; presenta però anche inconvenienti logistici legati alla frequenza delle applicazioni con più sedute settimanali da effettuare solo presso centri specializzati, che limita notevolmente la *compliance* del paziente.

Fototerapia della psoriasi: forza di raccomandazione e livello di evidenza

APPROCCIO	FORZA DI RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA
BB-UVB	C	III
NB-UVB (311-313 nm)	B	II
Combinazione UVB e farmaci topici	B	II
Combinazione UVB e farmaci sistemici	B	II
Combinazione UVB e farmaci biologici	B	II
Combinazione UVB e PUVA	C	III
Laser ad eccimeri	B	II
PUVA con psoralene topico	B	II
PUVA con psoralene orale	A	I
Combinazione PUVA e farmaci topici	A	I
Combinazione PUVA e farmaci sistemici	B	II

BB = *broad-band*; NB = *narrow-band*.

Da Menter et al., 2010, mod. ¹⁶

Gli UVB banda stretta (NB-UVB) sono più efficaci nella psoriasi di quelli a banda larga (BB-UVB) e possono indurre una percentuale di risposta pari all'80%. Per il trattamento della psoriasi si prevedono circa 35 sedute con una cadenza di tre alla settimana basandosi per i tempi di esposizione sul fototipo del paziente e sulla dose minima in grado di indurre eritema (MED). La dose massima per seduta è 2000 mJ/cm² per fototipi I e II, 3000 per fototipi III e IV. Studi comparativi tra NB-UVB e PUVA hanno evidenziato la sovrapponibilità dei risultati. L'associazione con retinoidi orali, ha mostrato una maggiore efficacia a breve termine e la possibilità di ridurre la dose totale di UVB. Il trattamento è controindicato nella psoriasi pustolosa o eritrodermica, in soggetti con cheratosi attiniche o con pregresse neoplasie cutanee, in soggetti con fotosensibilità.

Il laser ad eccimeri (XeCe = radiazione monocromatica 308 nm) è usato solo per la psoriasi a placche con pochi elementi e ha un'azione simile ai NB-UVB. In Italia è disponibile una luce monocromatica ad eccimeri, che permette di trattare aree più vaste rispetto alla sonda del laser.

La fotochemioterapia (PUVA) consiste nell'uso di radiazioni UVA in associazione a psoraleni (in genere 8-metossipsoralene – MOP, non reperibile in Italia come farmaco, ma preparabile come galenico) assunto *per os* due ore prima dell'irradiazione e ad una posologia di 0,6-0,8 mg/kg. Sebbene l'efficacia sia ben riconosciuta (PASI 75 in > 75% dei pazienti dopo circa 6 settimane), la più importante limitazione all'uso protratto è rappresentata dal rischio carcinogenetico. Da qui l'importanza di rispettare le dosi di irradiazione (100-150 J/cm² per ogni ciclo, 1500 J/cm² come dose cumulativa massima). Pertanto, la PUVA-terapia non può essere impiegata a lungo termine né deve essere associata a immunosoppressori che possono accentuarne il potenziale cancerogeno. Da raccomandare l'uso di occhiali scuri dopo l'esposizione per almeno 12 ore.

Nei pazienti con intolleranza gastrica all'8-MOP si consiglia l'uso del 5-MOP, anch'esso preparabile come galenico, che viene somministrato alla dose di 1,2 mg/kg.

Controindicazioni alla PUVA includono: gravidanza, allattamento, lupus eritematoso e altre connettiviti, porfirie, fotosensibilità, deficit congeniti di riparazione del DNA, pregresso melanoma, sindrome del nevo displastico, cardiopatie gravi, insufficienza epatica e/o renale grave, assunzione farmaci fotosensibilizzanti, cataratta o afachia, ed età inferiore ai 18 anni.

La balneo-PUVA-terapia è riservata a pazienti con controindicazioni o intolleranza all'assunzione di psoraleni *per os*. I risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con la terapia orale.

Terapia sistemica

Farmaci tradizionali ^{17, 18}

Per alcuni di questi farmaci, malgrado l'esperienza pratica accumulata, non esistono evidenze di efficacia di elevata qualità, anche perché alcuni di essi sono stati autorizzati molto tempo fa, quando i criteri di approvazione erano differenti da quelli odierni ¹⁷.

La *ciclosporina A* (CsA) al dosaggio di 2,5-5 mg/kg/die è un farmaco molto attivo e rapido nell'azione, in maniera dose-dipendente, portando a miglioramento notevole della psoriasi nell'80-90% dei casi entro 12-16 settimane (negli studi con maggiore livello di evidenza, PASI 75 in oltre il 76% dei pazienti trattati con 4-5 mg/kg/die in 1-2 mesi). La CsA viene solitamente usata nella psoriasi con schemi intermittenti di 12-24 settimane. Si consiglia comunque di non superare 2 anni di trattamento continuo per il rischio di danni renali permanenti.

Gli *effetti collaterali* sono tempo- e dose-dipendenti. Tra i più importanti, ci sono:

Ipertricosi/irsutismo	Iperkaliemia	Cefalea
Iperplasia gengivale	Ipomagnesemia	Parestesie
Iperbilirubinemia	Disfunzione renale	Tremori
Iperlipidemia	Ipertensione arteriosa	Vertigine
Iperuricemia	Disturbi gastroenterici	Astenia
		Crampi muscolari

Tra i parametri di laboratorio da valutare prima e durante il trattamento (ogni 2 settimane il primo mese, e quindi ogni 4-6 settimane circa) vanno menzionati: esame emocromocitometrico, creatininemia, azotemia, test di funzionalità epatica, elettroliti (soprattutto magnesio e potassio), uricemia, colesterolo, trigliceridi ed esame delle urine standard. Se la creatininemia supera del 30% i valori di base, la CsA andrà ridotta di 0,5-1 mg/kg/die finché i valori rientrano nella normalità, altrimenti il trattamento dovrà essere sospeso. Una volta sospeso il farmaco, la nefropatia non è progressiva. L'ipertensione arteriosa è un'altra condizione frequentemente causata dalla CsA. Se la pressione diastolica presenta stabilmente valori uguali o superiori a 95 mmHg, è necessario ridurre il dosaggio.

Terapia con CsA: controindicazioni

ASSOLUTE	RELATIVE
Riduzione rilevante della funzionalità renale	Significativa alterazione della funzione epatica
Iperensione arteriosa non controllata	Gravidanza e allattamento (il farmaco, comunque, non è teratogeno né influenza la gametogenesi)
Infezioni gravi	Concomitante uso di sostanze che interagiscono con CsA
Tumori maligni (in corso o pregressi)	Concomitante UVA-fototerapia o precedente PUVA-terapia con dosaggio > 1000 J/cm ²

Il *methotrexate* (MTX) viene utilizzato di solito per via orale, ma può essere somministrato anche per via intramuscolare o endovenosa, a intervalli settimanali per ridurre la (epato- e mielo)-tossicità. In un adulto di circa 70 kg di peso corporeo, dopo una dose test di 2,5-5 mg, si può gradatamente incrementare il dosaggio di 2,5-5 mg a settimana, regolandosi in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. La maggior parte dei pazienti adulti risponde a 10-20 mg/settimana, raggiungendo nel 60% circa dei casi il PASI 75 dopo circa 16 settimane, anche se la maggior efficacia del farmaco si manifesta nel più lungo periodo.

Tra gli *effetti collaterali* più frequenti, ci sono: nausea, alterazione della funzionalità epatica, soppressione midollare, tossicità polmonare (fibrosi, polmoniti), fotosensibilità.

La tossicità può essere potenziata da alcuni farmaci che ne riducono l'eliminazione renale o abbassano i livelli di folati; a livello epatico essa può essere esaltata dall'abuso di alcol. I soggetti anziani sono maggiormente a rischio di accumulo a causa della ridotta funzionalità renale. La comparsa di nausea e di anemia megaloblastica può essere controllata con acido folico (5 mg/die nei giorni in cui non si somministra MTX oppure solo 5 mg il giorno dopo la somministrazione di MTX). La somministrazione e.v. di acido folinico si rende invece necessaria in caso di iperdosaggio. Una buona idratazione è essenziale per facilitare l'eliminazione renale del MTX. MTX è teratogeno, può favorire l'aborto e deprimere la spermatogenesi.

Gli esami previsti nel monitoraggio del trattamento devono essere eseguiti ad intervalli variabili comunque non superiori ai 2-4 mesi.

Indagini di laboratorio prima e durante terapia con MTX

ESAMI	PRIMA DELLA TERAPIA	1° MESE: 1 VOLTA SETTIMANA	2-3° MESE OGNI 2 SETTIMANE	DOPO IL 4° MESE OGNI 2-3 MESI
Emocromo completo	x	x	X	X
Transaminasi, lattico-deidrogenasi, γ -glutamyl-transpeptidasi	x	x	X	X
Creatinina, urea	x	x	X	X
Es. urine	x	x	X	X
Test di gravidanza	x			
Ecografia epatica	x			
Rx torace	x			
Sierologia epatiti B-C	x			

La biopsia epatica viene solitamente effettuata dopo aver superato una dose cumulativa pari a 1,5 g, anche se si discute sull'opportunità di aumentare questo valore soglia. Preliminarmente, si può eseguire il dosaggio nel siero del peptide aminotermiale del procollagene di tipo III (PIIINP) che sembra essere un indice piuttosto affidabile di fibrosi epatica.

Terapia con MTX: controindicazioni

ASSOLUTE	RELATIVE
Desiderio di avere figli (per uomo e donna)	Alterata funzionalità renale (ridurre dosaggio)
Gravidanza e allattamento	Alterata funzionalità epatica
Inadeguata contraccezione	Età avanzata (depressione midollare)
Alcolismo	Anamnesi positiva per epatiti (B-C)
Malattie polmonari (fossicità)	Iperomocisteinemia
Gravi malattie epatiche	Scarsa <i>compliance</i> da parte del paziente
Gravi infezioni	Concomitante assunzione di antinfiammatori non steroidei (diminuzione <i>clearance</i> renale e aumento tossicità)
Sindrome da immunodeficienza	
Discrasie ematologiche	
Gravi malattie renali (escrezione renale per il 90%)	

L'*acitretina* induce risultati clinici alquanto variabili con raggiungimento del PASI 75 fra il 25 e il 75% dei pazienti (livello di evidenza complessivo degli studi III), con migliori risultati nelle forme pustolose e palmoplantari. Il dosaggio con cui si ottiene la migliore risposta è compreso tra 0,5 e 1 mg/kg/die. In genere si preferisce cominciare con una dose di 0,5 mg/kg/die per controllare al meglio gli effetti collaterali incrementandola in base alla

risposta clinica. Effetti collaterali frequenti sono quelli muco-cutanei (xerosi cutanea e labiale, xerofthalmia, epistassi) la cui intensità è dose-correlata. Il farmaco può causare iperlipidemia e alterata funzionalità epatica. In caso di trattamento prolungato sono state descritte alterazioni radiografiche vertebrali addensanti, peraltro asintomatiche, per le quali è consigliabile un controllo radiografico dopo un anno di terapia. Il farmaco è teratogeno e si accumula nel tessuto adiposo da dove viene lentamente rilasciato in circolo fino a 1 anno dall'ultima somministrazione. Pertanto, il suo impiego in donne fertili deve sempre essere accompagnato da una contraccezione altrettanto prolungata. La concomitante ingestione di alcol causa la riesterificazione di acitretina in etretinato che ha maggiore lipofilia e più lento metabolismo per cui il periodo di contraccezione deve essere protratto per due anni.

I parametri di laboratorio da valutare prima e durante terapia con acitretina includono: emocromo, trigliceridi, colesterolo totale-HDL, e test di funzionalità epatica.

Terapia con acitretina: controindicazioni assolute

Gravidanza e allattamento, donne in età fertile
Insufficienza epatica o renale
Insufficienza cardiovascolare (aterosclerosi)
Importanti alterazioni del metabolismo lipidico
Associazione con MTX (solo in casi particolari!)
Associazione con tetracicline
Assunzione di vitamina A
Donazione di sangue durante e per 2 anni dopo la sospensione del trattamento

Benché i farmaci tradizionali siano efficaci, vengono spesso utilizzati secondo schemi atti a migliorare la tollerabilità, riducendo l'esposizione al farmaco. Sono state proposte strategie terapeutiche che prevedano la somministrazione in maniera intermittente, in combinazione con un altro farmaco (per potenziare la risposta e ridurre la dose), in maniera rotazionale o sequenziale. Con questi accorgimenti si può migliorare l'efficacia della terapia, ottenere un controllo della patologia nel lungo periodo e diminuirne la tossicità cumulativa. Nessuno degli studi sulle associazioni terapeutiche ha raggiunto sufficienti livelli di evidenza e per l'uso di tali associazioni si raccomanda di porre particolare attenzione al rapporto rischio/beneficio.

Per altri farmaci sistemici non biologici (ad esempio, azatioprina) non esistono evidenze valide d'efficacia¹⁷ e non sono approvati per la psoriasi. I fumarati, molto usati in Europa settentrionale, non sono anch'essi approvati in Italia.

Farmaci biologici¹⁸⁻³⁰

Sono modulatori della risposta biologica, "costruiti" in laboratorio mediante tecniche di biologia molecolare. Essendo di natura proteica, non sono soggetti ad accumulo nell'organismo (e quindi sono "biodegradabili"). A differenza dei farmaci tradizionali, i farmaci biologici

non causano tossicità cumulativa organo-specifica, cosa che ne consente un utilizzo prolungato.

I pazienti candidati alla terapia biologica sono quelli affetti da psoriasi moderata-grave che non rispondono o sono intolleranti alle terapie tradizionali o che abbiano controindicazioni alle suddette terapie (incluse PUVA, acitretina, MTX, CsA).

Pertanto, anche a causa dell'elevato costo, i farmaci biologici rappresentano un trattamento sistemico di seconda linea nella psoriasi. Per tutti gli agenti considerati, il livello di evidenza circa l'efficacia è elevato, data la notevole qualità metodologica degli studi clinici. La forza di raccomandazione associata può essere considerata anch'essa elevata. Tuttavia, va considerato che, indipendentemente dall'efficacia dimostrata negli studi clinici, si hanno a disposizione numerosi dati su sicurezza e tollerabilità degli anti-TNF, usati ormai da molti anni in varie altre patologie, mentre ustekinumab non ha sufficienti dati al riguardo, essendo stato introdotto soltanto da poco tempo in commercio.

Quelli attualmente disponibili per il trattamento della psoriasi sono:

- inibitori del *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa: adalimumab, etanercept, infliximab;
- inibitori dell'IL-12/IL-23: ustekinumab.

	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
Struttura del farmaco	Proteina di fusione umana; recettore	Anticorpo monoclonale chimerico (murino-umano)	Anticorpo monoclonale umano	Anticorpo monoclonale umano
Target	TNF-alfa solubile; linfotossina-alfa	TNF-alfa solubile e transmembrana	TNF-alfa solubile e transmembrana	Subunità p40 comune a IL-12/IL-23
Modalità di somministrazione	Sottocutanea	Endovenosa	Sottocutanea	Sottocutanea
Dosaggio nella psoriasi dell'adulto	50 mg 1 o 2 volte alla settimana, per 12 settimane (prima induzione); mantenimento (o ritrattamento): 50 mg a settimana*	5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6, poi ogni 8 settimane	80 mg alla settimana 0, poi 40 mg alla settimana 1 quindi 40 mg ogni 2 settimane	45 mg settimana 0 e 4, quindi ogni 12 settimane (90 mg in pazienti > 100 kg)
Tempo per la valutazione della risposta clinica (= PASI 50)	12 settimane	14 settimane	16 settimane	28 settimane
Grado di raccomandazione	A	A	A	A

* 50 mg una volta a settimana sono equivalenti a 25 mg per due volte a settimana da un punto di vista farmacocinetico e clinico.

Etanercept, grazie ad un meccanismo d'azione recettoriale, più fisiologico rispetto agli altri anti-TNF, permette una gestione personalizzata e flessibile del paziente psoriasico²¹. Infatti, è l'unico farmaco biologico ad essere stato approvato con una modalità di trattamento di tipo sia intermittente che continuo. In caso di terapia intermittente, si è dimostrato che la sospensione del trattamento è senza rischio di "rebound" e che il ri-trattamento, anche per cicli

ripetuti, permette di ottenere una risposta di pari efficacia rispetto al trattamento iniziale. Il ricorso ad uno schema di terapia intermittente offre importanti vantaggi anche dal punto di vista farmaco-economico²⁰. La scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente. A differenza degli anticorpi monoclonali anti-TNF, etanercept non induce la formazione di anticorpi neutralizzanti il farmaco e ciò giustifica anche la persistenza della risposta nel lungo periodo, sia in caso di terapia continua che in caso di terapia intermittente^{22, 23}.

Studi randomizzati controllati con etanercept nella psoriasi dell'adulto hanno evidenziato il raggiungimento della risposta PASI 75 alla settimana 12 nel 48% dei pazienti in trattamento con 50 mg per 2 volte a settimana. In un recente studio che ha previsto una fase in doppio cieco di 12 settimane seguita da una fase in aperto della stessa durata si otteneva la risposta PASI 75 alla settimana 24 nel 71% dei casi trattati di continuo con 50 mg a settimana²⁴.

Etanercept è l'unico farmaco biologico (e sistemico in genere) ad essere stato approvato per il trattamento della psoriasi moderata-severa in età pediatrica (a partire dagli 8 anni di età) alla dose di 0,8 mg/kg per settimana, ed in questa popolazione uno studio di fase III ha evidenziato una risposta PASI 75 nel 54,7% dei casi alla settimana 12. L'estensione di questo studio ha evidenziato che l'efficacia di etanercept continua ad aumentare nel lungo periodo assicurando un ottimo profilo di tollerabilità²⁵.

La tollerabilità a lungo termine, oltre che dimostrata negli studi clinici, è confermata nell'esperienza clinica così come riportato in diversi registri europei (RATIO, BSSR) e statunitensi (FDA AERs, US National Data Bank for Rheumatic Diseases). Ulteriori caratteristiche di etanercept, che ne fanno un farmaco unico rispetto agli anticorpi monoclonali, sono la ridotta emivita plasmatica e la più rapida eliminazione del farmaco dopo sospensione del trattamento, aspetti che risultano molto utili in circostanze particolari (gravidanza, evento avverso, intervento chirurgico, ecc.)²¹.

Infliximab è il farmaco con la risposta clinica più rapida. Infatti, il PASI 75 si ottiene in circa l'80-85% dei pazienti alla settimana 10¹⁸⁻²⁰. Per consentire un ottimale mantenimento dell'efficacia a lungo termine e minimizzare nel contempo il rischio di reazioni infusionali, si raccomanda nel mantenimento una terapia schedulata con infusioni regolari di 5 mg/kg ogni 8 settimane e di evitare una terapia intermittente con infusioni al bisogno, come confermato dallo studio SPIRIT e soprattutto dallo studio EXPRESS 2²⁶, nei quali la terapia schedulata è stata confrontata con il trattamento episodico, con risultati nettamente a favore della prima, e si è mostrata in grado di massimizzare l'efficacia e la tollerabilità del farmaco anche nel lungo periodo e di ridurre il livello di anticorpi anti-farmaco neutralizzanti. La somministrazione endovenosa permette inoltre uno stretto monitoraggio del paziente e dell'aderenza alla terapia. Pur essendoci esperienza pratica dell'utilità di vari farmaci sistemici nella psoriasi ungueale, evidenze di elevata qualità (= studio randomizzato placebo-controllato) in questo contesto sono disponibili finora soltanto per infliximab²⁰.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale anti-TNF alfa completamente umano caratterizzato da elevati livelli di efficacia. Alla 16ª settimana di trattamento sono stati evidenziati i seguenti dati di risposta clinica: PASI 75: 71-80%; PASI 90: 45-52%; PASI 100: 17-20%^{18-20, 27}. Presenta inoltre vantaggi in termini di compliance legati alla somministrazione sottocutanea domiciliare.

L'interruzione del trattamento non è associata a "rebound", ed il ritrattamento consente il mantenimento di livelli di efficacia precedentemente ottenuti nella maggioranza dei pazienti, anche se i dati relativi a tale circostanza sono, al momento attuale, limitati. Pur avendo un ridotto potere immunogeno, in una minima percentuale di soggetti trattati è possibile lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti che possono ridurre in taluni casi l'efficacia, ma che non appaiono influenzare il profilo di sicurezza del farmaco. In uno studio su pazienti non responder ad altre terapie biologiche adalimumab è stato utilizzato alla dose di 40 mg/settimana con una risposta PASI 75 alla 24^a settimana nell'83% dei soggetti trattati²⁸. Tale approccio è "off-label" nel trattamento della psoriasi, ed è invece previsto in casi selezionati di artrite reumatoide e malattia di Crohn. Adalimumab è l'unico farmaco che è stato oggetto di uno studio (studio CHAMPION) di comparazione con un farmaco sistemico tradizionale (MTX), mostrandosi più efficace di quest'ultimo²⁰.

Tutti gli anti-TNF sono indicati nella PsA, nella quale vari studi ne hanno dimostrato l'efficacia sulla sintomatologia articolare e, a differenza dei farmaci tradizionali, la capacità di inibire il danno articolare strutturale. Inoltre, l'utilità dei farmaci anti-TNF si estende anche alle forme di spondiloartriti sieronegative a localizzazione assiale (spondilite anchilosante e per estrapolazione PsA assiale), in cui non ci sono evidenze d'efficacia degli anti-reumatici tradizionali¹³. L'esperienza clinica suggerisce la notevole utilità degli anti-TNF nella dattilite e nelle entesiti, sebbene dati desunti da studi randomizzati controllati siano al momento disponibili soltanto per infliximab nella dattilite e per infliximab e etanercept nelle entesiti¹³.

L'efficacia di ustekinumab, che presenta una modalità di somministrazione piuttosto agevole per il paziente, è stata dimostrata non solo in studi placebo-controllati (che hanno documentato la risposta PASI 75 nel 70-81% dei casi alla settimana 28) ma anche mediante uno studio controllato nei confronti di etanercept (studio ACCEPT)^{20,29}. In quest'ultimo studio, la risposta PASI 75 alla settimana 12 si osservava nel 67,5 e nel 73,8% dei pazienti trattati con ustekinumab rispettivamente 45 mg e 90 mg (iniezioni alle settimane 0 e 4) e nel 56,8% dei pazienti che ricevevano etanercept 50 mg per due volte a settimana²⁹. Sulla base dei dati disponibili, l'interruzione del farmaco non sembra associarsi a "rebound", ed il tempo mediano alla comparsa della recidiva è di circa 15 settimane; il controllo della malattia viene mantenuto in maniera efficace con la terapia continua (dati desunti da studi fino a 76 settimane). Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi anti-ustekinumab, a livelli generalmente bassi, senza apparente correlazione con le reazioni nel sito dell'iniezione. L'efficacia del trattamento tende ad essere minore nei pazienti positivi a questi anticorpi, sebbene la positività anticorpale non appaia precludere la risposta clinica. Al momento il farmaco non presenta altre indicazioni diverse dalla psoriasi a placche, pur essendo lo sviluppo clinico attivo nella ricerca di nuovi campi di applicazione. Ad esempio, un recente studio di fase II ha evidenziato risultati preliminari promettenti nella PsA³⁰.

Controindicazioni comuni alle terapie biologiche

- Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti del prodotto commerciale.
- Tuberculosis attiva ed altre infezioni attive.
- Neoplasie in atto o pregresse, a meno che non siano trascorsi più di 5 anni da diagnosi e trattamento e/o la probabilità di guarigione è alta (il rapporto rischio-beneficio va

comunque attentamente valutato). Fanno eccezione i *non melanoma skin cancer* adeguatamente trattati.

- Pregressa fototerapia con oltre 200 sedute PUVA e/o più di 350 UVB.
- Somministrazione di vaccini vivi.
- Gravidanza ed allattamento.
- Immunodeficienza.
- Uso (cronico) di altri immunosoppressori (possibile il ricorso per un tempo limitato a terapia "rescue" con MTX, CsA o fototerapia, in casi selezionati; non esistono tuttavia dati definitivi sulla sicurezza delle terapie d'associazione nella psoriasi).

Controindicazioni specifiche all'uso degli anti-TNF

- Scompenso cardiaco classe *New York Heart Association* (NYHA) III-IV (controindicazione assoluta per gli anticorpi monoclonali, relativa per etanercept; cautela in caso di scompenso classe NYHA I e II in ogni caso).
- Malattia demielinizzante (cautela in presenza di storia di malattia demielinizzante in parente di primo grado).
- Portatori di virus dell'epatite B (HBV). Nei portatori inattivi (con transaminasi normali e senza segni di malattia attiva), l'anti-TNF va usato con cautela e può essere considerato l'uso di lamivudina a scopo profilattico da 2-4 settimane prima, quindi per tutto il periodo della somministrazione e per 6-12 mesi dopo la sospensione.

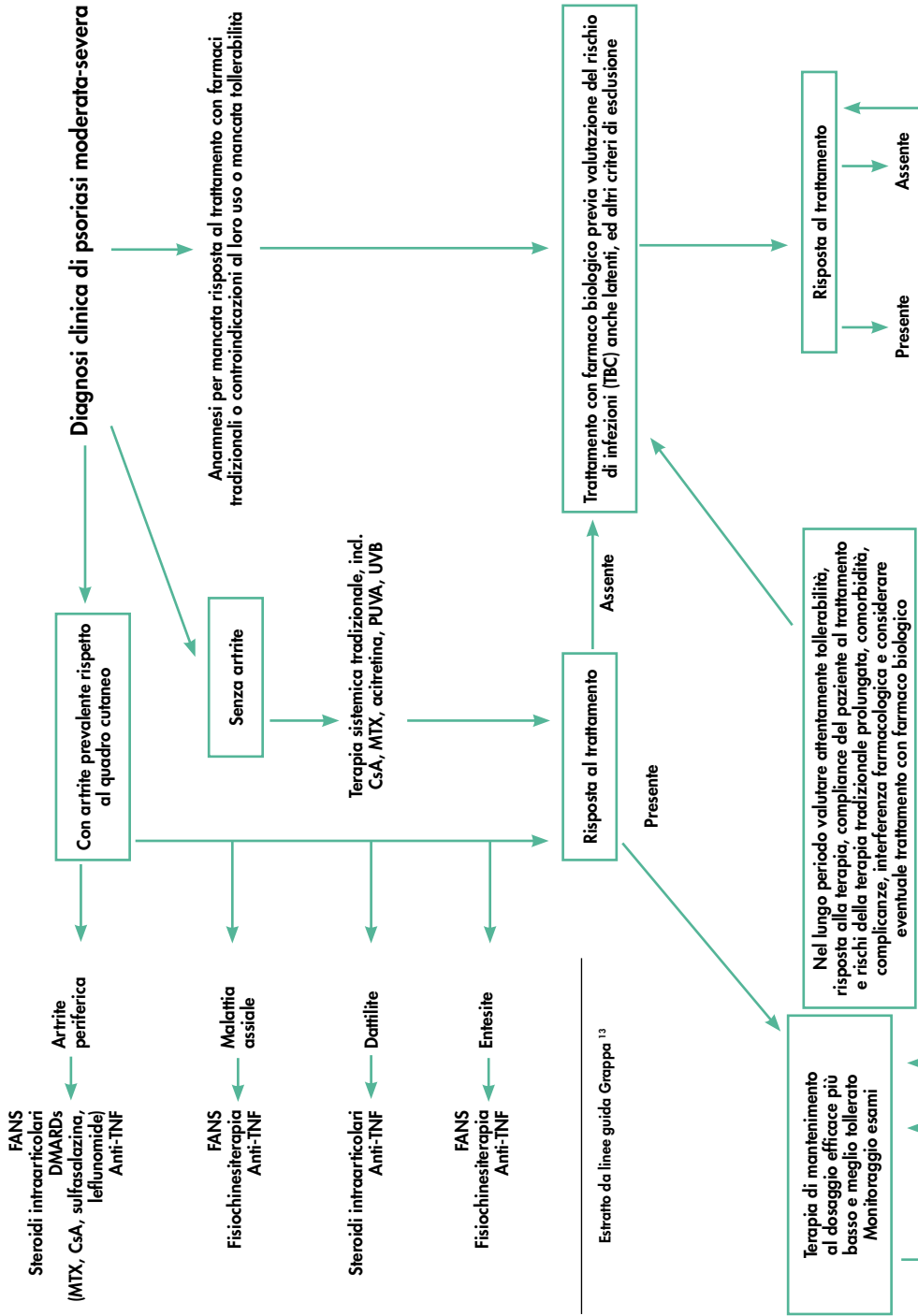
Screening prima del trattamento

- Anamnesi attenta ad escludere controindicazioni e condizioni di rischio.
- Rx del torace in doppia proiezione.
- Intradermoreazione secondo Mantoux e/o QuantiFERON-TB Gold.
- Esami di routine (emocromo completo, test di funzionalità epatica e renale, esame delle urine standard).
- Markers per infezione da HBV e virus dell'epatite C (HCV), e anticorpi anti-virus dell'immunodeficienza acquisita umana (HIV).
- Autoanticorpi (antinucleo, anti-DNAs), soprattutto per farmaci anti-TNF.
- ECG e/o valutazione cardiologica (con eventuale ecocardiografia) se indicati, soprattutto per farmaci anti-TNF.
- Valutazione neurologica se indicata, soprattutto per farmaci anti-TNF.

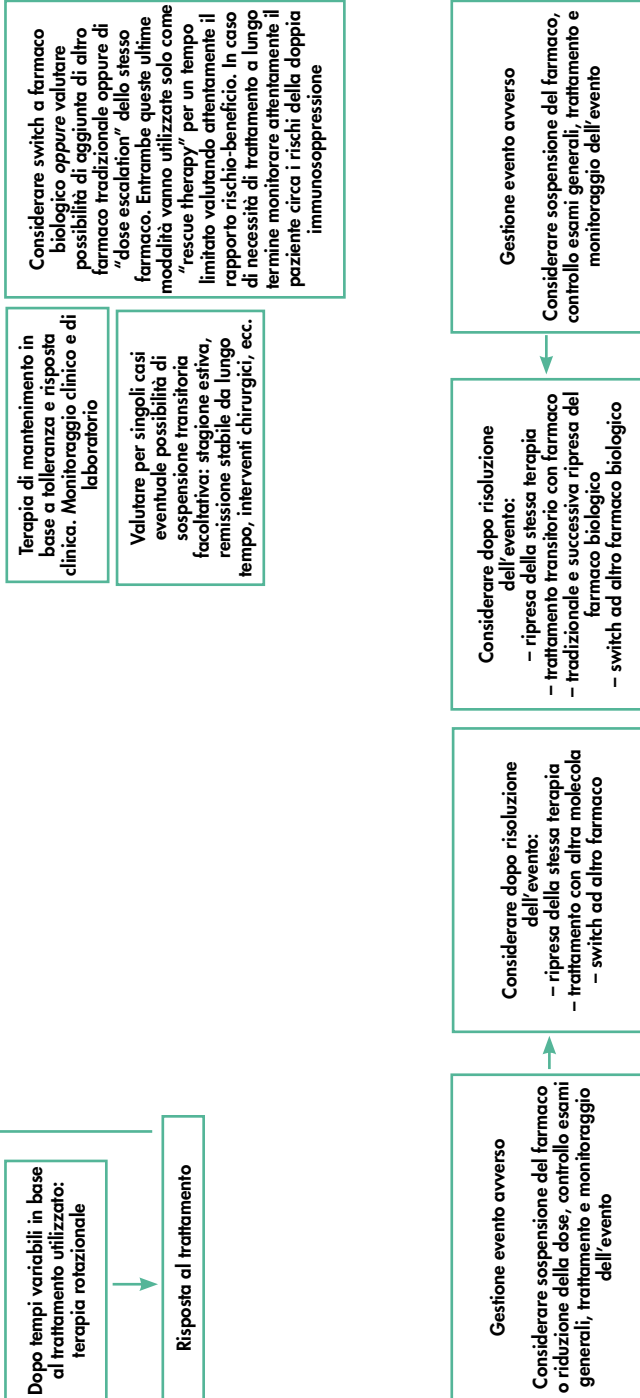
Monitoraggio durante il trattamento

- Valutazione periodica della risposta della psoriasi cutanea e/o articolare (PASI, BSA, conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, determinazione della mobilità articolare, ecc).
- Esame obiettivo generale periodico (ispezione dell'intera superficie cutanea, esclusione di linfadenopatia, epatosplenomegalia, febbre, ittero ed altre condizioni patologiche).
- Esami di routine (V. screening) ogni 3-6 mesi.
- Particolare attenzione all'eventuale insorgenza di segni e sintomi suggestivi di eventi

Algoritmo sulla gestione della psoriasi moderata-severa



Estratto da linee guida Grapp¹³



avversi, quali infezione, scompenso cardiaco congestizio (*de novo* o peggioramento di scompenso pre-esistente), malattia demielinizzante, sindrome lupus-simile o altri fenomeni autoimmuni.

- QuantiFERON-TB Gold annualmente.
- Markers epatite e anti-HIV nei soggetti a rischio (monitoraggio periodico di transaminasi, HBsAg, HBV-DNA nei portatori occulti di HBV, controllo periodico della carica virale in portatori inattivi di HBV in trattamento con profilassi anti-virale). Dati su HBV non disponibili per ustekinumab.
- Controllo periodico di transaminasi e carica virale di HCV in pazienti HVC+ trattati con anti-TNF (dati su HCV non disponibili per ustekinumab).

Eventi avversi e raccomandazioni relative

- *Reazioni nel sito di iniezione* (evento avverso più frequente per i farmaci somministrati per via sottocutanea): in genere, di intensità lieve-moderata e transitori. Se necessario, si può ricorrere a terapia topica steroidea di breve durata.
- *Reazioni all'infusione con infliximab*: in genere di modesta entità, possono essere acute o ritardate. La gestione delle reazioni dipende dalla gravità dell'evento. Solitamente quelle acute possono essere efficacemente gestite rallentando o interrompendo temporaneamente l'infusione, o ricorrendo a terapia sintomatica. Utile per la prevenzione può essere il ricorso a premedicazione con prednisone, antistaminico e paracetamolo. Le reazioni infusionali sono più frequenti durante il trattamento episodico (con infusioni di mantenimento al bisogno).
- *Alterazioni della funzionalità epatica*: aumento delle transaminasi comune con anticorpi monoclonali, infrequente con etanercept. Casi di epatite, talvolta gravi o con esito fatale, osservati (eccezionalmente) con infliximab. La terapia con anti-TNF deve essere interrotta in caso di ittero e/o aumento di enzimi epatici (> 5 volte il limite superiore di normalità).
- Riattivazione dell'epatite B (soprattutto descritta con infliximab).
- Slatentizzazione di tubercolosi: con una maggiore tendenza allo sviluppo di forme disseminate e/o a localizzazione extra-polmonare. Nel caso degli anti-TNF il rischio è più elevato con gli anticorpi monoclonali rispetto ad etanercept. I pazienti con tubercolosi latente devono essere pretrattati con profilassi antitubercolare (isoniazide 5 mg/kg/die fino ad un massimo di 300 mg/die per 9 mesi), iniziando 2-4 settimane prima del farmaco biologico).
- Altre infezioni gravi.
- Scompenso cardiaco congestizio, malattie demielinizzanti, e sindromi lupus-simili (raramente descritti in pazienti trattati con anti-TNF).
- Neoplasie e linfomi (raramente descritti in pazienti sottoposti a terapia biologica).

Bibliografia

- ¹ Gudjonsson JE, Elder JT. *Psoriasis: epidemiology*. Clin Dermatol 2007;25:535-46 [Review].
- ² Finzi AF, Benelli C. *A clinical survey of psoriasis in Italy: 1st AISP report. Interdisciplinary Association for the Study of Psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998;10:125-9 [Studio epidemiologico].
- ³ Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al.; PraKtis Study Centers. *Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population*. Dermatology 2004;208:38-42 [Studio epidemiologico].
- ⁴ Guenther L, Gulliver W. *Psoriasis comorbidities*. J Cutan Med Surg 2009;13(Suppl 2):S77-87 [Review].
- ⁵ Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. *Psoriasis*. N Engl J Med 2009;361:496-509 [Review].
- ⁶ Scarpa R, Altomare G, Marchesoni A, et al. *Psoriatic disease: concepts and implications*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010 Feb 25 [Position Paper].
- ⁷ de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, et al. *Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis*. Nat Genet 2009;41:211-5 [Studio genetico].
- ⁸ Chimenti S. *Psoriasis*. Firenze: SEE 2005 [Monografia].
- ⁹ McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. *The nail as a musculoskeletal appendage-implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis*. Dermatology 2009;218:97-102 [Review].
- ¹⁰ Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al.; CASPAR Study Group. *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. Arthritis Rheum 2006;54:2665-73 [Studio comparativo multicentrico].
- ¹¹ Wollina U, Unger L, Heinig B, Kittner T. *Psoriatic arthritis*. Dermatol Ther 2010;23:123-36 [Review].
- ¹² De Angelis R, Bugatti L, Del Medico P, et al. *Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque*. Dermatology 2002;204:236-9 [Studio comparativo].
- ¹³ Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al.; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Treatment recommendations for psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis 200;68:1387-94 [Review e Linee Guida].
- ¹⁴ Mason AR, Mason J, Cork M, et al. *Topical treatments for chronic plaque psoriasis*. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD005028 [Review].
- ¹⁵ Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al.; American Academy of Dermatology. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies*. J Am Acad Dermatol 2009;60:643-59 [Linee Guida].
- ¹⁶ Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy*. J Am Acad Dermatol 2010;62:114-35 [Linee Guida].
- ¹⁷ Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents*. J Am Acad Dermatol 2009;61:451-85 [Linee Guida].

- 18 Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. *European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(Suppl 2):1-70 [Linee Guida].
- 19 Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics*. J Am Acad Dermatol 2008;58:826-50 [Linee Guida].
- 20 Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. *British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009*. Br J Dermatol 2009;161:987-1019 [Linee Guida].
- 21 Altomare G, Ayala F, Berardesca E, et al. *Etanercept provides a more physiological approach in the treatment of psoriasis*. Dermatol Ther 2008;21(Suppl 2):S1-14 [Review].
- 22 Ortonne JP, Taïeb A, Ormerod AD, et al. *Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept*. Br J Dermatol 2009;161:1190-5 [Analisi post-hoc di dati relativi ad uno studio multicentrico].
- 23 Daudén E, Griffiths CE, Ortonne JP, et al. *Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:1374-82 [Studio multicentrico in aperto].
- 24 van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, et al. *Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension*. Br J Dermatol 2008;159:1177-85 [Studio randomizzato controllato con fase di estensione in aperto].
- 25 Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. *Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis*. J Am Acad Dermatol 2010;63:762-8 [Fase di estensione di studio randomizzato controllato].
- 26 Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. *A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis*. J Am Acad Dermatol 2007;56:31.e1-15 [Studio randomizzato controllato].
- 27 Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. *Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial*. J Am Acad Dermatol 2008;58:106-15 [Studio randomizzato controllato].
- 28 Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, et al. *Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics*. J Am Acad Dermatol 2007;57:269-75 [Studio clinico in aperto].
- 29 Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al.; ACCEPT Study Group. *Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis*. N Engl J Med 2010;362:118-28 [Studio randomizzato controllato].
- 30 Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. *Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. Lancet 2009;373:633-40 [Studio randomizzato controllato].

Aspetti biopsicosociali della psoriasi

M. Maccarone

Le malattie dermatologiche interessano milioni di Italiani e in particolare la psoriasi ha una prevalenza di circa il 3%.

La psoriasi, malattia con tendenza alla cronicità, ha un impatto considerevole sulla persona, intesa nella sua globalità biologica, psicologica, sociologica e morale. Sul piano puramente biologico le limitazioni fisiche derivano da sintomi che, come il prurito, il dolore anche molto intenso talvolta accompagnato da artropatia deformante, l'insonnia etc., possono condizionare in modo importante lo svolgimento delle più comuni attività quotidiane; sul piano psicologico i tratti di personalità che caratterizzano i pazienti psoriasici sono l'ansia e la depressione presenti, secondo alcuni studi italiani, nel 62% dei soggetti. Sul piano sociale le difficoltà maggiori si riscontrano nei rapporti con la comunità, nella coppia, nel lavoro e nello sport quando l'abbigliamento richiede di scoprire anche una sola parte della propria pelle. A livello morale la malattia può influenzare le scelte della vita e il significato che ad essa viene dato: dubbi del tipo "potrò avere una vita di coppia soddisfacente? Una famiglia? Ai miei figli trasmetterò questa malattia?" sono ovviamente in grado di condizionare tutta una esistenza.

È noto che i fattori psicologici possono influenzare la comparsa e l'evoluzione della psoriasi: secondo alcuni studi il manifestarsi e il riacutizzarsi della malattia sono preceduti nel 40% dei casi da un evento stressante importante, quale un lutto o una separazione, ma un ruolo più significativo sembra gestito dalla somma dei piccoli eventi stressanti quotidiani come: ritmi frenetici, conflitti familiari, lavorativi, ecc.

Lo stress è sicuramente una delle concause che può portare all'esacerbazione della malattia.

La psoriasi, in quanto "malattia visibile", crea pregiudizi e impone uno stigma che può pesare a tal punto sul malato da provocare isolamento e atteggiamenti esasperati.

Da un recente studio italiano, "Psoriasi e Psiche" – il doppio dramma del paziente psoriasico: sofferenza personale e sociale", promosso dall'Associazione dei pazienti ADIPSO, si evince che lo psoriasico vive un vero dramma a due facce: da un lato la dimensione fisiologica (comorbidità), dall'altro quella personale e sociale (disagio psicologico e relazionale).

Guardando ai dati generali, sono stati reclutati pazienti psoriasici di età compresa tra i 5 e gli 86 anni; l'età media alla diagnosi è di 31,2 anni per gli uomini e di 30,3 per le donne. La durata media della malattia per il sesso maschile è di 16,3 e per il sesso femminile è di 17,1.

Per quanto riguarda le malattie croniche non cutanee associate, il 17% dei pazienti soffre anche di ipertensione arteriosa (di questi, il 71% appartiene al sesso maschile), mentre la depressione è presente nel 9% dei pazienti, ma con una maggiore frequenza nelle donne (61%). Va sottolineato che l'artrite psoriasica è presente in circa il 27% dei pazienti.

Un dato importante riguarda poi la consapevolezza della malattia: il 10% dei pazienti non sa quale forma di psoriasi abbia.

Considerando i bisogni psicologici dei pazienti, i risultati mostrano che il 60% percepisce a volte di non essere compreso nelle sue reali sofferenze – questa problematica riguarda soprattutto le donne (67%) – e sente la necessità di condividere il proprio malessere con qualcuno che lo possa aiutare. Inoltre, la richiesta esplicita di un supporto psicologico proviene dal 57% delle donne e dal 35% degli uomini. Un disagio nelle relazioni sociali viene manifestato dal 56% delle donne e dal 44% degli uomini; non a caso, i pazienti che nascondono di avere la psoriasi sono il 59% delle donne e il 51% degli uomini. Ulteriore conferma di questo scenario emerge dal fatto che il 43% delle donne e il 33% degli uomini pensa che potrebbe essere allontanato dalle persone se queste sapessero che ha la psoriasi.

Per proporre una terapia globale, come per tutte le patologie, dovremmo sempre ricordarci di considerare la persona malata nella sua unità biologica, psicologica, sociale e morale; pertanto, soprattutto nel caso di pazienti psoriasici, non bisogna tralasciare mai un approccio medico-psicologico competente, così come non si tralascia la collaborazione con le altre discipline medico-specialistiche.

Il riconoscimento dei bisogni psicologici dei pazienti affetti da psoriasi è un aspetto fondamentale nella gestione della malattia. Il modello biopsicosociale sottolinea la necessità e il dovere che hanno i medici di prendersi cura non solo dei problemi fisici, ma anche di quelli psicologici e sociali della malattia. Ci sono sempre più elementi che suggeriscono che sia l'aspetto clinico che quello psicologico traggono beneficio da un interesse nei confronti degli aspetti emotivi.

L'impatto psicologico della psoriasi è stato, recentemente, oggetto di grandi studi che hanno evidenziato come la patologia possa potenzialmente avere una significativa morbosità psicologica e sociale. Vi sono prove significative sulla vasta gamma di effetti che la psoriasi ha sulle relazioni sociali e interpersonali dei pazienti, sulle loro attività quotidiane, sulla loro salute mentale e della loro famiglia. Sebbene le percentuali sui livelli di disagio clinicamente rilevanti siano variabili, generalmente circa il 20-25% dei pazienti affetti da psoriasi che frequentano ambulatori clinici soffrono di disagi psicologici significativi, compresa depressione e ansia. Il livello di disagio può essere chiaramente rilevato da studi che hanno identificato che il 5,5% degli psoriasici pensa al suicidio e circa il 10% dichiara di desiderare la propria morte.

Le conseguenze della psoriasi sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti è ben dimostrata. Vari studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da psoriasi hanno una riduzione della

loro QoL o condizione di salute paragonabile ad altre malattie importanti quali cancro e malattie cardiache; ottengono dei punteggi bassi per la QoL e hanno valutazione maggiore di invalidità che di buona salute; e sono preparati a sostenere costi considerevoli per le loro cure. È stato, inoltre, dimostrato che gli effetti fisici ed emotivi della psoriasi hanno un impatto negativo sull'indice occupazionale. Uno studio ha illustrato che circa il 60% dei pazienti ha riportato di perdere in media dai 26 ai 45 giorni di lavoro all'anno a causa della psoriasi, con un potenziale peso finanziario dovuto sia all'assenteismo che al costo delle cure.

I pazienti affetti da psoriasi spesso riportano disagi interpersonali legati alla loro condizione. Vari studi riportano che i pazienti si sentono in imbarazzo se la loro psoriasi è visibile e una percentuale variabile fra il 27 ed il 40% descrive difficoltà nei rapporti sessuali dovute alla malattia. La sensazione dello stigma è anch'essa molto documentata nei pazienti, ed è stato dimostrato che questa sensazione è legata in modo significativo al disagio psicologico, invalidità e qualità della vita. È dimostrato, inoltre, che gli individui stigmatizzati provano maggiore disagio per i loro sintomi rispetto a quelli non stigmatizzati, hanno anche un impatto maggiore a livello interpersonale e una QoL peggiore.

È interessante notare che la gravità clinica della psoriasi non necessariamente è direttamente proporzionale al disagio psicologico o alla QoL. Inoltre, studi che utilizzano forti valutazioni psicometriche dimostrano che un miglior indice PASI non comporta necessariamente una riduzione del disagio psicologico. La relazione fra la gravità della malattia e l'aspetto psicologico sembra mediata da fattori quali la percezione che i pazienti hanno della loro patologia, il controllo percepito, le necessità legate alla loro condizione e all'aiuto ricevuto dal supporto sociale. Questi studi evidenziano l'importanza dell'indagine sull'impatto psicosociale della psoriasi nei pazienti, piuttosto che affidarsi a indicatori clinici per comprendere il potenziale disagio psicologico.

Vi sono varie prove che suggeriscono che il potere terapeutico dei trattamenti convenzionali può essere influenzato dal disagio psicologico. Pertanto, è improbabile che un semplice trattamento dei sintomi della psoriasi possa essere l'approccio più efficace per una cura. Ricerche dimostrano che gli interventi psicologici migliorano l'efficacia dei trattamenti standard nella psoriasi. Per esempio, i pazienti che hanno scelto un intervento cognitivo-comportamentale specifico per la psoriasi in aggiunta al trattamento standard hanno mostrato maggiori riduzioni nella percezione negativa della loro condizione rispetto ai pazienti sottoposti a trattamenti standard.

A prescindere dai benefici degli interventi psicologici, è importante notare che non tutti i pazienti sono disposti a partecipare a tali interventi. Fattori quali un'elevata preoccupazione, ansia e sensazione di stigma contribuiscono tutti a impedire la partecipazione. Sia i pazienti che i medici devono essere informati sui benefici di questi approcci in modo da ottimizzare la cura. Inoltre, le ricerche hanno dimostrato che le capacità dei dermatologi di identificare il disagio nei pazienti non sono soddisfacenti e nei casi in cui i medici sono stati in grado di identificare il disagio, l'utilizzo di servizi appropriati si è visto solo in un terzo dei casi.

Non tutti i centri di cura primari o secondari hanno accesso a servizi psicologici. Comunque, ai pazienti può essere offerto un approccio graduale a una cura che utilizza

anche supporto di personale medico e infermieristico. I dermatologi possono informare e incoraggiare i pazienti a cercare il supporto della loro Associazione degli psoriasici. Le associazioni possono offrire informazioni su vari aspetti del vivere con la psoriasi che i pazienti possono condividere tra loro e con amici, colleghi di lavoro e familiari. A sua volta questo può aiutare ad aumentare la comprensione sulla propria condizione e portare a offrire approcci più utili a favore dei pazienti. Più semplicemente, i dermatologi possono utilizzare un approccio empatico che prenda in considerazione in modo appropriato sia gli aspetti fisici della malattia che quelli psicologici che hanno un impatto sul paziente. Nel fare questo, un approccio più collaborativo verrà incoraggiato per la gestione della malattia.

Bibliografia

- ¹ Altobelli E, Maccarone M, Petrocelli R, et al. *Analysis of health care and actual needs of patients with psoriasis: a survey on the Italian population*. BMC Public Health 2007;7:59.
- ² Taccari E, Spadaro A, Ricciari V, et al. *Utilità del'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e dell'Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) per la valutazione della disabilità nell'artrite psoriasica*. Reumatismo 1998;50:3.
- ³ Esposito M, Saraceno R, Giunta A, et al. *An Italian Study on Psoriasis and Depression*. Dermatology 2006;212:123-7.
- ⁴ Altobelli E, Petrocelli R, Maccarone M, et al. *Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey on socio-demographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption*. Eur J Dermatol 2009;19:1-5.
- ⁵ Picardi A, Abeni D, Melchi CF, et al. *Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognised*. Br J Dermatol 2000;143:983-91.
- ⁶ Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. *Perceived deprivation of social touch in psoriasis is associated with greater psychologic morbidity: an index of the stigma experience in dermatologic disorders*. Cutis 1998;61:339-42.
- ⁷ Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al., and the Psocare Study Centres. *Impact of Body Mass Index and Obesity on Clinical Response to Systemic Treatment for Psoriasis Evidence from the Psocare Project*. Dermatology 2008;217:365-73.
- ⁸ Fortune DG, Richards HL, Kirby B, et al. *Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy*. Archives of Dermatology 2003;139:752-6.
- ⁹ Fortune DG, Richards HL, Main CJ, et al. *Targeting cognitive-behavioural therapy to patients' implicit models of psoriasis: results from a patient preference controlled trial*. Br J Clin Psychol 2004;43:65-82.
- ¹⁰ Altobelli E, Petrocelli R, Marziliano C, et al. *Family history of psoriasis and age at disease onset in Italian patients with psoriasis*. Br J Dermatol 2007;156:1400-1.

Dermatite da contatto

G. Angelini, N. Balato, D. Bonamonte, P. Lisi, V. Pedrelli,
P.D. Pigatto

DEFINIZIONE

La dermatite da contatto (DC) è un'affezione infiammatoria della cute, ad evoluzione acuta, subacuta o cronico-ricidivante. Essa è legata ad esposizione ad agenti chimici esogeni, presenti in ambiente professionale ed extraprofessionale¹⁻⁵.

Modalità di contatto cutaneo

Un agente chimico potenzialmente nocivo può arrivare alla cute attraverso due vie, un'eso-gena ed un'endogena. Il contatto esogeno può essere diretto, quando la sostanza viene direttamente "portata" sulla cute, oppure aeromediato, se la sostanza giunge a contatto con la cute perché trasportata per via aerea essendo dispersa nell'ambiente. Ovviamente, il contatto diretto e quello aeromediato esogeni possono coesistere.

Le sedi cutanee della DC sono in genere conseguenza diretta delle modalità di contatto.

DIAGNOSI

Clinica

Il quadro clinico della DC è molto vario. Questo polimorfismo clinico, sia "eruttivo" (lesioni multiple ad insorgenza contemporanea) che "evolutivo" (quadro clinico che cambia nel tempo), raggiunge la più alta varietà d'espressione essendo legato a fattori vari: suscettibilità individuale, modalità di esposizione, meccanismi patogenetici, sedi cutanee interessate, *noxae*.

Fattori che contribuiscono al polimorfismo clinico della dermatite da contatto

- Polimorfismo eruttivo (diverse lesioni elementari).
- Polimorfismo evolutivo (diverse fasi cliniche).
- Tipo di sostanza in causa (anche in rapporto al pH e alla concentrazione, la stessa sostanza può indurre quadri clinici diversi o patognomonici).
- Modalità d'esposizione alla *noxa* (contatto cutaneo diretto o aeromediato).
- Vie di esposizione alla *noxa* (cutanea o sistemica).

- Soglia di sensibilizzazione del paziente (in caso di allergia da contatto).
- Caratteristiche anatomo-fisiologiche della sede cutanea interessata.
- Soggettività del prurito e conseguente variabilità del grattamento.
- Possibile contemporanea attività irritante e sensibilizzante della stessa *noxa*.
- Preesistente dermatite su cui si è sviluppata l'irritazione o l'allergia da contatto (ad esempio, per trattamenti topici potenzialmente nocivi).
- Fattori ambientali (raggi ultravioletti in caso di fotodermatite da contatto; temperatura, umidità o ventosità in caso di dermatite da contatto aerotrasmessa).

In base alle sue caratteristiche clinico-morfologiche, rappresentate per lo meno nella fase acuta da eritema, edema e vescicolazione, la DC rientra nel più vasto gruppo degli eczemi.

Dermatite da contatto irritante

La dermatite da contatto irritante (DCI) è la varietà più comune, ed è caratterizzata da lesioni che in genere sono ristrette all'area del contatto diretto con l'agente causale. Quando presenti più lesioni, ed in particolare vescicole ed essudazione, l'affezione può risultare di non facile diagnosi differenziale con la dermatite allergica da contatto (DAC) in fase acuta. In questa evenienza si tenga conto del fatto che il polimorfismo eruttivo della DCI acuta è di tipo "metacrono" (le singole lesioni si susseguono una dopo l'altra nello spazio di più giorni), mentre quello della DAC acuta è di tipo "sincrono" (eritema, edema e vescicolazione insorgono simultaneamente nella stessa chiazza).

Anche il quadro clinico della DCI in fase cronica è caratterizzato da vari sintomi obiettivi. La forma più comune si manifesta con secchezza e fissurazioni (tipico è l'esempio dell'eczema secco della casalinga); la vescicolazione è eccezionale. Anche in questa fase, la diagnosi differenziale con la DAC cronica può rivelarsi non agevole.

Dermatite allergica da contatto

Il sintomo soggettivo fondamentale della DAC è il prurito.

Nella fase acuta l'affezione si presenta con lesioni eritemato-edemato-vescico-essudative. L'eritema ha tonalità rosso-rosea o rosso acceso e si caratterizza per i limiti sfumati rispetto alla cute sana circostante. L'edema ha varia intensità ed è particolarmente evidente in caso di interessamento del viso (palpebre), mani, piedi, avambracci, gambe e genitali. All'eritema e all'edema segue, dopo alcune ore, la vescicolazione. Oltre che con vescicole, la DAC acuta causata da particolari stimoli aptenici (ad esempio, farmaci antinfiammatori non steroidei e piante) può presentarsi anche con bolle, sempre a sede intraepidermica e a contenuto sieroso chiaro.

In fase subacuta si evidenziano formazioni crostose puntiformi, friabili e poco aderenti, e desquamazione a fini lamelle furfuracee; l'eritema e l'essudazione si riducono. La regressione dell'affezione si realizza mediante cessazione dell'essudazione e riduzione graduale dell'eritema e della desquamazione.

Nella Tabella seguente sono riportate alcune varietà cliniche di DC.

Varietà cliniche della DC

VARIETÀ CLINICHE	LOCALIZZAZIONI	MORFOLOGIA	PARTICOLARITÀ
Eczema "secco" delle mani	Palmi, superficie flessoria delle dita o soltanto i polpastrelli	Chiazze mal delimitate di cute secca e finemente desquamante con debole eritema	I polpastrelli possono essere solcati da piccole fissurazioni e al tatto risultano "svuotati"
Dermatite allergica da contatto nummulare (o discoide)	Dorso delle mani e avambracci	Le chiazze hanno dimensioni varie, da 1 a 5 cm, e limiti più o meno netti ed irregolari	Lesioni papulo-vescicolari
Eczema prurigo	Arti superiori	Le manifestazioni di tipo papulo-vescicolare, pruriginose, tendono alla precoce diffusione	Nota anche come "scabbia da cemento", si riscontra in nichelatori e in addetti alle resine epossidiche, e fenol-formaldeidiche
Dermatite da contatto aerea-trasmessa (<i>airborne contact dermatitis</i>)	Sedi esposte all'aria: viso (palpebre superiori), collo, décolleté, avambracci, polsi, mani e, nelle donne, gambe	La stessa della DAC	Indotta da agenti chimici presenti nell'ambiente e trasportati per via aerea. Le sostanze in causa sono più frequenti in ambiente professionale
Dermatite da contatto sistemica	Interessa in particolare le pieghe degli arti, ascelle, palpebre, collo, faccia interna delle cosce, genitali, glutei (<i>baboon syndrome</i>)	L'eruzione più caratteristica e di più frequente osservazione è di tipo eritemato-papulo-vescicolare. L'eruzione disidrosiforme, con eritema e vescicolazione profonda dei palmi e del dorso delle mani, si osserva più spesso in soggetti nichel-sensibilizzati, dopo scatenamento orale spontaneo o indotto con il metallo: l'eruzione è simmetrica. Piuttosto comune è anche l'eruzione a tipo eritema multifforme	Legata all'introduzione per via generale dell'allergene o di sostanze chimicamente affini. Gli agenti responsabili sono medicinali e loro additivi, metalli (nichel e cromo in particolare), alimenti e loro additivi. La sostanza raggiunge la cute attraverso vie diverse: endovenosa, intramuscolare, orale, rettale, vescicale, inalatoria (quando presente nell'ambiente sotto forma di polveri, vapori, fumi e gas) e chirurgico-ricostruttiva (protesi metalliche in ortopedia ricostruttiva, amalgame dentarie, pace-maker). La <i>baboon syndrome</i> era più spesso legata a mercuriali.
Dermatite da contatto eritema multifforme-simile		All'iniziale focolaio francamente eczematoso in sede di contatto con la <i>noxa</i> , seguono, a distanza di 3-15 giorni, lesioni a tipo eritema polimorfo, diffuse su tutto l'ambito cutaneo	È un quadro indotto in particolare da medicinali (pirrolnitrina, sulfonamide, etilendiamina) e piante
Dermatite da contatto lichenoidale		Il focolaio primario, di tipo classicamente eczematoso, è seguito da un'eruzione diffusa eritemato-papulosa acuta	La diagnosi differenziale si pone con il lichen ruber planus

(continua)

(segue)

Dermatite da contatto purpurica		Clinicamente non differisce molto dalla vasculite leucocitoclasica. Nella DAC, che può essere anche francamente vasculitica con lesioni bollose, è presente il focolaio primario di tipo eczematoso	
---------------------------------	--	---	--

Fotodermatite da contatto

Particolari agenti esogeni, con modalità di contatto diretto o aerotrasmeso, vengono “attivati” dalla luce solare o artificiale, dando origine a fotodermatite tossica da contatto e fotodermatite allergica da contatto. La prima si manifesta con lesioni intensamente eritemato-edemato-bollose ed è limitata alle sedi cutanee a contatto con l’allergene e fotoesposte; insorge dopo alcune ore dalla fotoesposizione, si accompagna a bruciore e risolve con macchie brunastre di durata variabile. La fotodermatite allergica da contatto, indotta da sostanze con spettro di attività nel range degli UVA, si manifesta con quadri polimorfi e prurito, può localizzarsi in tutte le sedi fotoesposte, può estendersi a quelle coperte ed insorge dopo 48-72 ore dalla fotoesposizione.

Dermatite da contatto professionale

La DC è professionale quando legata ad eventi prevedibili, e pertanto non fortuiti, connessi con l’attività lavorativa. La DC professionale insorge per esposizione cutanea diretta o aerotrasmesa a *noxae* chimiche dell’ambiente di lavoro. I meccanismi patogenetici sono quelli classici dell’irritazione e dell’allergia da contatto. Nell’ultima evenienza, la DC professionale rappresenta un tipico esempio di DAC a determinismo bifasico: nella maggior parte dei casi, infatti, vi è un’iniziale fase predisponente (infiammatoria non allergica) da stimoli irritativi chimici (solventi, detergenti, acidi, alcali), spesso combinati a stimoli di natura traumatica (pressione, frizione, abrasioni) e fisica (calore, freddo, clima caldo-umido, macerazione, stimoli radianti), cui segue la dermatite allergica da sostanze varie secondo la professione.

Questa dermatite predilige le mani (in genere il dorso nelle forme allergiche e i palmi nelle forme da contatto irritante) e la superficie flessoria degli avambracci. L’interessamento cronico della cute periungueale porta ad alterazioni della lamina ungueale. Meno frequente è la prima localizzazione al viso (apteni aerotrasmessi), ai piedi (scarpe antinfortunistiche) o alle ginocchia (in pavimentisti per contatto con cemento).

Dal punto di vista clinico-morfologico, la DC professionale si presenta con i sintomi prima riportati. I casi di DCI sono più spesso caratterizzati da manifestazioni secche, ragadiformi e/o cheratosiche; sono possibili anche forme francamente bollose o ulcerative (“ulcere a stampo” da cromo o da cemento umido). Nella DAC prevalgono gli aspetti polimorfi eritemato-vescicolari, crostosi e desquamativi e papulo-infiltrativi, in relazione alla fase clinica, acuta, subacuta o cronica ^{2, 6-8}.

Polisensibilizzazione e sensibilizzazione crociata

Nella valutazione eziopatogenetica della DAC bisogna prendere in considerazione i fenomeni di polisensibilizzazione e sensibilizzazione crociata. La prima è la sensibilizzazione a due o più allergeni non immunochimicamente correlati, osservabile più spesso in caso di DAC da tempo persistente. La sensibilizzazione crociata o di gruppo è l'allergia ad una sostanza che si estende ad altre che con la prima hanno una stretta affinità di struttura chimica o che diviene tale dopo l'intervento di processi metabolici nell'organismo. Il fenomeno della sensibilizzazione crociata interessa vari gruppi di sostanze (gruppo *para*, derivati della fenotiazina, sostanze di gruppo chinolinico, sostanze del gruppo della neomicina, sostanze del gruppo tiuramico).

Diagnosi clinico-eziologica

La diagnosi eziologica della DC si avvale dell'anamnesi, del rilievo clinico-morfologico e dei test allergodiagnostici.

Anamnesi

La DC è un'affezione causata o aggravata da fattori ambientali. Nel suo determinismo, tuttavia, concorrono anche fattori soggettivi di suscettibilità alla malattia: è noto infatti che alcuni individui possono sviluppare l'affezione dopo un breve contatto con l'agente nocivo, mentre altri rimangono illesi anche in seguito a condizioni estreme di esposizione esogena. L'anamnesi quindi, quando correttamente condotta, si rivela di massima importanza non solo ai fini della diagnosi clinica, ma anche e soprattutto per l'identificazione del presumibile agente causale, irritante e/o sensibilizzante. L'anamnesi inoltre suggerisce le possibilità e le modalità di contatto con l'agente causale.

La storia familiare positiva per DC, peraltro di non comune rilevazione, riveste scarsa importanza rispetto ai fattori ambientali e soggettivi. È di notevole importanza invece la storia familiare e personale nei riguardi dell'atopia.

È importante l'anamnesi circa le abitudini di vita del paziente, quali particolari attività casalinghe e hobby (lavori meccanici o di falegnameria, giardinaggio); sono da considerare anche l'abbigliamento e i relativi accessori, i cosmetici così come l'analisi dell'ambiente domestico con particolare riferimento a prodotti per la pulizia e per l'igiene personale. In ambiente occupazionale è necessaria una minuziosa descrizione del lavoro eseguito e dei mezzi di protezione utilizzati.

Rilievo clinico-morfologico

Il criterio clinico orienta la diagnosi sulla base della morfologia, della localizzazione iniziale e della modalità distributiva ed evolutiva delle lesioni.

Localizzazioni e cause più frequenti di dermatite allergica da contatto

LOCALIZZAZIONI	SOSTANZE
Cuoio capelluto	Tinture permanenti per capelli, lozioni, shampoo, farmaci topici
Fronte	Cuffia da bagno, casco, cappelli, maschera in gomma (vedi anche cuoio capelluto)
Palpebre	Farmaci topici oculistici, cosmetici per palpebre e ciglia, sostanze in liquidi per lavaggio o conservazione di lenti a contatto, montatura metallica o in plastica di occhiali, sostanze aerotrasmesse
Orecchie e regioni retroauricolari	Farmaci topici otiatrici, orecchini di bigiotteria o d'argento, stanghette metalliche o in plastica di occhiali, apparecchi auricolari, profumi, casco, cuffia da bagno (vedi anche cuoio capelluto), cellulare, smalto
Labbra	Alimenti, cosmetici (rossetti, lucidalabbra, umettanti), farmaci topici per riniti, dentifrici, collutori, gomma da masticare, protesi dentarie, bocchini di strumenti musicali
Guance	Cosmetici, profumi, farmaci topici, maschere in gomma, cuffie in gomma, montatura metallica o in plastica di occhiali, sostanze aerotrasmesse
Dorso del naso e narici	Montatura metallica o in plastica di occhiali, maschera da sub, farmaci topici per riniti, piercing, casco
Collo e décolleté	Capi di vestiario, collane di bigiotteria, in cuoio, o in legni esotici, cosmetici, tinture permanenti per capelli, profumi, smalto, shampoo, sostanze aerotrasmesse
Ascelle	Profumi, deodoranti, capi di abbigliamento (coloranti dispersi), disinfettanti di termometri
Braccia e pieghe antecubitali	Capi di abbigliamento (coloranti dispersi), bracciali metallici, in cuoio o in legni esotici
Avambracci e polsi	Cassa metallica di orologi, cinturino di orologi (cromo, nichel, coloranti, gomma), bracciali metallici, in cuoio o in legni esotici, capi di vestiario
Tronco	Capi di abbigliamento (coloranti dispersi, rifiniture in pelle, gomma o metalliche, gancetti, cerniere lampo), cosmetici
Regione ombelicale e periombelicale	Fibbia di cinture, bottone metallico di jeans, piercing
Genitali esterni	Detergenti, biancheria intima (coloranti), pannolini, cosmetici
Regione ano-perianale	Carta igienica (coloranti, profumi, formaldeide), detergenti, supposte, farmaci topici, cosmetici
Cosce	Capi di abbigliamento (coloranti), oggetti metallici (nichel) o di pelle (cromo) e fazzoletti profumati nelle tasche dei pantaloni, fiammiferi (zolfanelli)
Cavi poplitei e gambe	Calze (coloranti, gomma in elastico), stivali (cromo nella pelle, gomma), catenine metalliche, cavigliere e ginocchiere (gomma)
Piedi	Scarpe (cromo nel cuoio, gomma, plastica, nichel in fibbie metalliche, coloranti, collanti), calze (coloranti)

Test diagnostici *in vivo*

Patch test

I patch test (PT) hanno apportato enormi vantaggi nello studio eziologico e preventivo della DC. Essi rappresentano il mezzo diagnostico più diretto, più pratico e più scientifico fra i mezzi diagnostici *in vivo*^{1, 9-11}. In base a questa tecnica soggetti con storia e quadro clinico di DC vengono riesposti agli allergeni sospetti in condizioni controllate. L'apparato testante comune prevede che il patch (supporto), il cerotto e l'aptene siano forniti separatamente (Appendice 1: qualità evidenza, 2B; raccomandazione, A).

Apteni. A tutt'oggi sono noti più di 3.000 allergeni per contatto¹². Il veicolo più usato è la vaselina (Appendice 1: qualità evidenza, 2B; raccomandazione, B).

Applicazione dei PT. L'apparato testante consta dell'aptene, del patch (supporto) e di cerotto che non deve di per sé essere irritante e/o sensibilizzante. I supporti disponibili in commercio sono Al-test[®], Finn Chamber[®] e van der Bend Square Chamber[®]. Gli apteni, in vaselina o in acqua, sono contenuti in appositi contenitori; la quantità da applicare sul patch è un filamento di 0,1-0,4 cm per quelli in vaselina e 1 goccia per quelli liquidi. Le strisce dei patch si posizionano sulla parte alta del dorso e vanno applicate dal basso verso l'alto con lieve pressione per rimuovere l'aria dalle cellette ed ottimizzare l'aderenza alla cute (Appendice 1: qualità evidenza, 2B; raccomandazione, A).

Delimitazione delle sedi. Si usano appositi pennarelli o inchiostro dermografico.

Momento di esecuzione dei PT. I PT non si eseguono quando la DC è diffusa o in fase acuta e vanno procrastinati in corso di terapia immunosoppressiva e/o antistaminica. È necessario non applicare corticosteroidi topici sul dorso per almeno una settimana prima dell'esecuzione dei test.

Consigli al paziente. È necessario informare il paziente circa i motivi del test e far firmare il consenso informato. Sarà pure necessario raccomandare di evitare doccia, sudorazione, sforzo fisico, esposizione al sole, ed informarlo che, anche se eccezionalmente, in sede di PT positivo può residuare una piccola area ipocromica, ipercromica o cicatriziale.

Serie standard. Di norma viene usata una serie preordinata comprendente gli apteni più ubiqui ed a maggiore potenziale allergizzante. L'attuale serie standard consigliata da SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale) consta di 25 sostanze (più vaselina come controllo), di cui 23 in vaselina e 2 in acqua.

Serie standard consigliata dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA)

ALLERGENI	CONCENTRAZIONE (%)
Desossimetasone	1
Tiurami mix	1
Potassio bicromato	0,5

(continua)

(segue)

Balsamo del Perù	25
Fenilisopropil <i>p</i> -fenilendiamina	0,1
Kathon CG®	0,01 (in acqua)
<i>p</i> -Fenilendiamina base	1
Lanolina alcoli	30
Colofonia	20
Neomicina solfato	20
Dibromodicianobutano	0,3
Resina epossidica	1
Formaldeide	1 (in acqua)
Mercaptobenzotiazolo	2
Resina <i>p-ter</i> -butilfenolformaldeidica	1
Nichel solfato	5
Disperso giallo 3	1
Profumi mix sorbitan sesquioleato	8
Disperso blu 124	1
Parabeni mix	16
Benzocaina	5
Cobalto cloruro	1
Cortisonici mix (idrocortisone 21-acetato 1%, budesonide 0,01%, idrocortisone 17-butilirato 1%)	
Lyral®	5
Mercaptobenzotiazolo mix	2
Vaselina	

* Veicolati in vaselina, salvo diversa indicazione.

Serie integrative e serie speciali di screening. In base all'anamnesi, alla sede della dermatite ed all'occupazione del paziente si possono usare, in aggiunta a quella standard, altre serie preordinate di apteni.

Serie addizionali e serie speciali di apteni consigliate da SIDAPA

SERIE INTEGRATIVE	SERIE ADDIZIONALI
Calzaturieri e pellami	Fotopatch test
Cosmetici ridotta	Cavo orale
Labbra	Pediatrica

(continua)

(segue)

Odontotecnici	Palpebrale
Parrucchieri	
Casalinghe	
Gomma	
Metalli integrativi cavo orale	

Patch test con i materiali forniti dal paziente. Si calcola che l'esecuzione dei PT con i prodotti forniti dal paziente, specialmente cosmetici e medicinali, permette un ulteriore 10% di diagnosi eziologica. In linea generale, i cosmetici del tipo "leave-on" possono essere testati come tali, mentre quelli del tipo "rinse-off" debbono essere diluiti.

Letture. La lettura dei PT deve essere fatta da un dermatologo con adeguata esperienza^{9, 13}.

Valutazione quali-quantitativa delle reazioni allergiche secondo SIDAPA

+/-	Debole eritema*
+	Eritema uniforme con edema, eventualmente papule o accenno a vescicolazione
++	Eritema, edema, papule e vescicole evidenti che possono debordare dall'area di applicazione
+++	Eritema, edema, papule e vescicole molto evidenti, talvolta confluenti in bolle
* +/-: Reazione dubbia, da rivalutare a distanza di tempo.	

Tempi d'esposizione e di lettura. Abitualmente il tempo d'esposizione all'aptene è di 2 giorni e quello di lettura dopo 20-30 minuti dalla rimozione dei PT e dopo ulteriori 48 ore da questa. Dopo 48 ore infatti, l'incidenza delle reazioni positive è del 90% circa; questa incidenza, tuttavia, può aumentare con le letture successive fino a 6 giorni dall'applicazione dell'apparato testante (Appendice 1: qualità evidenza, 2B; raccomandazione, A).

Reazioni allergiche vs. reazioni di tipo irritante. In una reazione da PT è necessario valutare i seguenti elementi: eritema, edema, papule, vescicole, fine struttura, superficie ed area interessata. Nelle reazioni irritanti le positività si attenuano nettamente o scompaiono nelle 48 ore successive alla rimozione dei patch test.

L'excited skin syndrome o angry back. È un fenomeno di iperreattività della cute per cui, in presenza d'intensa reazione positiva ad una o più sostanze, si possono osservare false reazioni positive nei confronti di altri apteni, anche se di minore entità. In presenza di *excited skin syndrome* bisogna ritestare tutte le sostanze che hanno dato risposta positiva, una per volta a distanza di una settimana l'una dall'altra.

Soppressione delle reazioni. Nell'esecuzione dei PT è necessario tenere conto della possibile soppressione delle reazioni, e cioè dell'evenienza di reazioni falsamente negative, o della riduzione della loro intensità da parte di stimoli chimici e fisici. Per quel che concerne i corticosteroidi per via sistemica, si è visto che un dosaggio equivalente a 20 mg di prednisone (Appendice 1: qualità evidenza, 2C) non influenza la comparsa delle reazioni, specialmente di quelle intensamente positive. Alcuni antistaminici (cinnarizina, loratadina, cetirizina,

oxatomide) sembrano influenzare la reattività ai PT. La ciclosporina per via orale o topica riduce, senza sopprimere, l'intensità delle reazioni (Appendice 1: qualità evidenza, 2C).

PT in età pediatrica e in gravidanza. La metodica dei PT nei bambini è la stessa impiegata nell'adulto: si usano gli stessi allergeni e la stessa serie standard. Anche se non ci sono dati sui possibili effetti collaterali dei PT sul feto, si consiglia di non eseguirli in gravidanza.

Fotopatch test

Si usano in caso di sospetta fotoallergia da contatto. Il supporto è lo stesso dei classici PT, mentre gli apteni sono fotoapteni in grado di attivarsi, nella maggioranza dei casi, con i raggi UVA. I foto-PT vengono applicati in doppio: dopo 48 ore si rimuove una delle due serie e si irradia (5 J/cm^2 o meno in soggetti a fototipo chiaro) la cute scoperta mediante apposite lampade posizionate a 25 cm di distanza dal dorso. Dopo l'irradiazione si rimuove anche l'altra serie rimasta coperta. La lettura si esegue dopo 48 e 96 ore rispettando gli stessi parametri dei PT classici. Le reazioni fotoallergiche saranno osservate solo sul lato fotoesposto. In caso di risposte positive della stessa intensità sui due lati si esclude il ruolo elicitante delle radiazioni; è anche possibile che, pur essendo presente sui due lati, una reazione sia più intensa su quello fotoesposto (reazione fotoaggravata).

Open test

Trova indicazione quando è necessario precisare il ruolo eziologico di sostanze o prodotti forniti dal paziente. Le sostanze vengono diluite, senza superare la concentrazione del 5%. La sede del test è la regione scapolare o eventualmente la superficie flessoria dell'avambraccio. La lettura viene effettuata dopo 48 e 72 ore. La reazione positiva è di tipo ritardato, e cioè eritemato-edemato-vescicolare.

Test d'uso

I vari test d'uso, che intendono "mimare" le modalità d'uso di un prodotto, consentono di riprodurre la DC ma non ne chiariscono la patogenesi (allergica o da contatto irritante). È necessario, pertanto, porre particolare attenzione nell'interpretazione dei risultati. Sono da considerare allergiche soltanto le risposte di tipo eritemato-vescicolare; tutte le altre sono falsamente positive. I test d'uso trovano indicazione nei soggetti con DC e con PT negativi al prodotto sospetto, per valutarne la rilevanza eziologica.

Il ROAT (*Repeated Open Application Test*) consiste nell'applicazione di una quantità minima (circa 0,1 ml) della sostanza (in genere alla concentrazione e nel veicolo impiegati per il PT) o dei cosmetici e farmaci topici (come tali) su un'area di 5 x 5 cm, a livello della superficie volare dell'avambraccio o del cavo antecubitale, 2 volte al giorno finché non appare la reazione e comunque per non più di 7 giorni.

Handling test

Il paziente "manipola" il prodotto in esame per 15 minuti. La lettura viene effettuata dopo 48-72 ore. Il test può essere praticato anche su cute lesa.

Rubbing test

Il prodotto in esame viene strofinato delicatamente sulla superficie volare dell'avambraccio per 15 minuti. I tempi di lettura sono gli stessi del test precedente.

Test intradermico

È usato solo raramente nella pratica clinica. Può rivelarsi utile nei casi di DC con anamnesi e clinica positive per allergia da contatto e con PT negativi (per mancato assorbimento della sostanza? Alta soglia di sensibilizzazione?). L'impiego è limitato agli apteni solubili in soluzione fisiologica e non irritanti (metalli in particolare). Si iniettano 0,02-0,04 ml di una soluzione dell'aptene diluito 1:10.000. La risposta, dopo 48-72 ore, è di tipo eritemato-papulo-nodulare, spesso accompagnata da vescicolazione e/o linfangite.

Test di arresto-ripresa

Il rapido miglioramento della DC dopo la sospensione del contatto nocivo e la sua riacutizzazione dopo la ripresa del lavoro o dell'uso del prodotto extraprofessionale consentono l'individuazione del fattore causale in assenza di PT positivo. Il test, che non discrimina tra irritazione e allergia da contatto, deve essere eseguito in assenza di trattamento e valutato criticamente.

TERAPIA

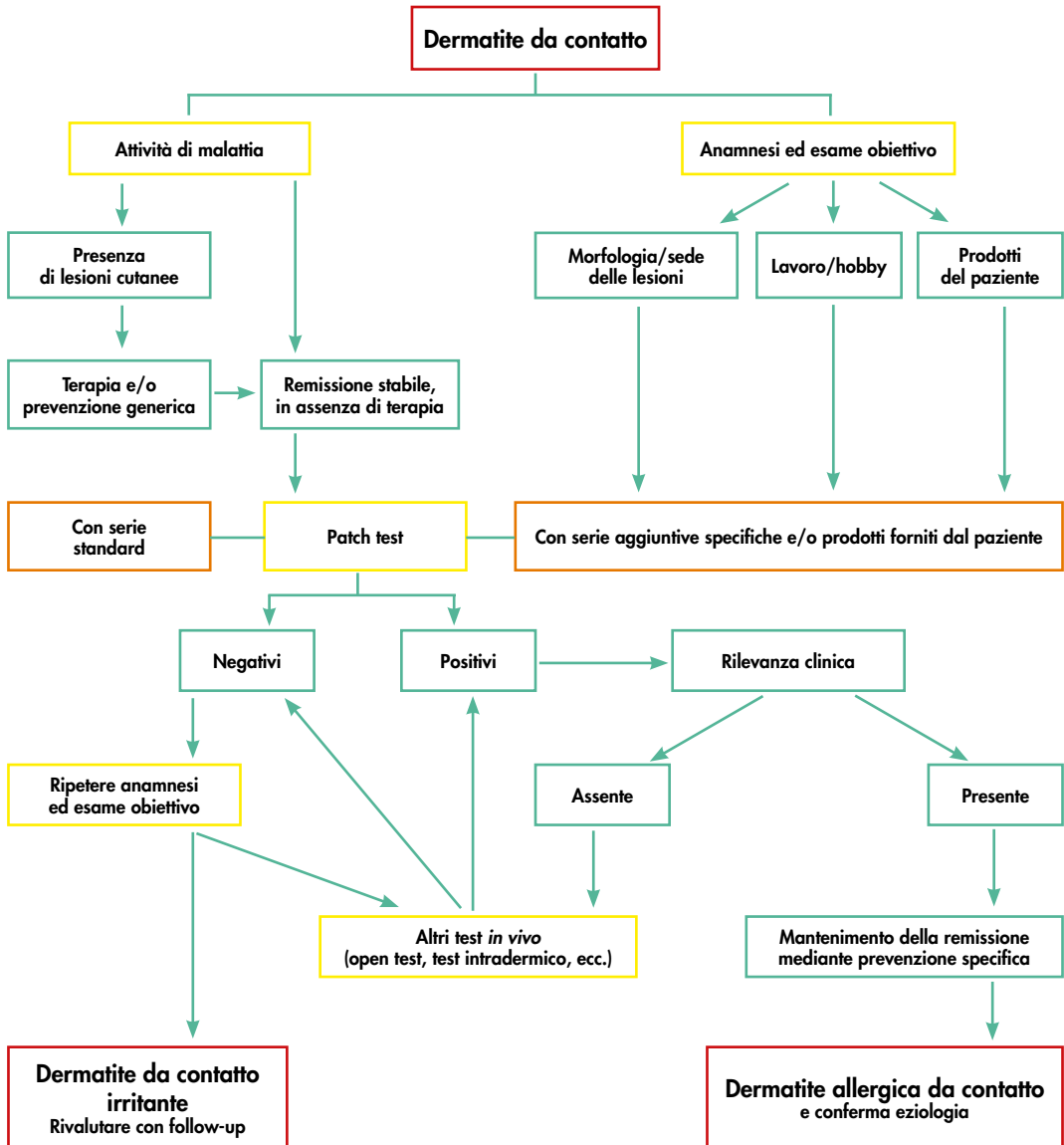
Per la risoluzione della DC, specie quando a patogenesi allergica e per evitarne le recidive, sono indispensabili l'identificazione dello/degli allergeni implicati, l'allontanamento della causa primaria, il ripristino della funzione barriera (da prolungare nel tempo in quanto la cute rimane vulnerabile per varie settimane), l'adozione di adeguati provvedimenti preventivi e di programmi educazionali, anche attraverso la distribuzione di schede informative.

Nella gran maggioranza dei casi la terapia è solo locale e si avvale, specie nella DAC, dell'impiego dei corticosteroidi (Appendice 1: qualità evidenza, 1; raccomandazione, B) a differente veicolazione in rapporto alle fasi della sintomatologia (creme e gel per quelle acute, creme idrofobe e unguenti per quelle subacute e croniche) e a varia potenza (preferendo quelli non fluorurati e quelli meno potenti per il trattamento delle dermatiti del volto e delle pieghe, e quelli più potenti per le DC delle mani e dei piedi). I corticosteroidi, inoltre, devono essere applicati su aree cutanee non molto estese e per periodi di tempo non superiori ai 5-7 giorni, dismessi lentamente e sostituiti con preparazioni emollienti più o meno grasse (Appendice 1: qualità evidenza, 1; raccomandazione, A). Utile è anche l'applicazione delle creme barriera (Appendice 1: qualità evidenza, 1; raccomandazione, E).

In fase acuta essudativa, tuttavia, è preferibile l'uso di blandi antisettici in soluzione acquosa (ipoclorito di sodio 1-3%, permanganato di potassio 0,25‰, nitrato d'argento 0,5-1%), al fine di prevenire possibili sovrainfezioni batteriche e di favorire il drenaggio del siero. È opportuno, inoltre, evitare l'impiego di antibiotici topici, in considerazione del loro potenziale sensibilizzante e della possibilità di selezionare microrganismi resistenti. Se sono presenti segni clinici di sovrapposizione batterica, è preferibile l'impiego sistemico di antibiotici.

La terapia sistemica nella DC trova indicazione solo nei casi molto diffusi, intensamente flogistici e pruriginosi. La prescrizione più o meno prolungata degli antistaminici è giustificata solo nei casi in cui la sintomatologia cutanea si accompagna a intenso prurito e a note d'ansia. In caso di componenti eritematosa ed essudativa particolarmente marcate, lesioni che realizzano un quadro suberitrodermico, pazienti polisensibilizzati o apteni in causa ubiqui, risulta utile la somministrazione di corticosteroidi (metilprednisolone, prednisone) od even-

Algoritmo diagnostico riassuntivo della DC



tualmente di ciclosporina A, scalando lentamente il dosaggio giornaliero, specie per i primi, per evitare l'effetto rebound (Appendice 1: qualità evidenza, 4; raccomandazione, C) ¹⁴.

CONCLUSIONI

La DC è caratterizzata da una peculiare complessità eziopatogenetica, clinica, diagnostica, prognostica e terapeutica. I reperti clinico-morfologici della DC sono quanto mai polimorfi, anche in rapporto con i vari meccanismi patogenetici. Anche la gestione terapeutica della DC è complessa, di pari passo con l'estrema variabilità dell'obiettività clinica. Notevole è la spesa che la patologia comporta, non solo quella individuale, ma anche e soprattutto quella sociale e professionale, in rapporto con la perdita di giornate lavorative, la flessione nella produzione e la giusta corresponsione dell'indennizzo. Data la complessa gestione della DC, è mandatoria una pronta e stretta collaborazione fra paziente e dermatologo, con un approccio individuale per ciascun caso, a causa dell'alta variabilità della severità dell'affezione. Nella gran parte dei casi è possibile un trattamento farmacologico sintomatico, a condizione che tenga in debito conto la sede e l'obiettività clinica della dermatite.

Bibliografia

- 1 Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. *Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto*. Ann Ital Dermatol Allergol 2009;63:43-87 [Linee Guida].
- 2 Angelini G, Vena GA. *Dermatologia professionale e ambientale*. Brescia: ISED 1997-1999 [Monografia].
- 3 Cronin E. *Contact dermatitis*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1980 [Monografia].
- 4 Rietschel RL, Fowler JF. *Fisher's contact dermatitis*. Hamilton (Ontario): BC Decker Inc. 2008 [Monografia].
- 5 Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, et al. *Textbook of contact dermatitis*. 3rd edn. Berlin: Springer 2001 [Monografia].
- 6 Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, et al. *Handbook of occupational dermatology*. Berlin: Springer 2000 [Monografia].
- 7 Sartorelli P, Angelini G, Ayala F, et al. *Linee guida su dermatiti da contatto professionali*. Am Ital Dermatol Allergol 2005;59(Suppl):1-53 [Monografia].
- 8 Lisi P. *La gestione dei pazienti con dermatite atopica nel mondo del lavoro*. Ann It Dermatol Allergol 2008;62:84-9 [Review].
- 9 Angelini G, Vena GA. *Il dermatologo è il clinico meglio qualificato per l'esecuzione dei patch test*. G It Dermatol Venereol 1995;130:85-9 [Expert Opinion].
- 10 Ayala F, Balato N, Lembo G, et al. *Italian multicenter study on Epiquick[®], Rapid Patch Test[®] and TRUE Test[®]*. J Eur Acad Dermatol 1994;3:511-7 [Studio multicentrico].
- 11 Lachapelle JM, Bruynzeel DP, Ducombs G, et al. *European multicenter study of the TRUE test*. Contact Dermatitis 1988;19:91-7 [Studio multicentrico].
- 12 De Groot AC. *Patch testing. Test concentrations and vehicles for 3700 chemicals*. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier 1994 [Monografia].

- ¹³ Bonamonte D, Foti C, Mundo L, et al. *La rilevanza clinica nella dermatite allergica da contatto: proposta di scoring*. Ann It Dermatol Allergol 2006;60:41-6 [Expert Opinion].
- ¹⁴ J Bourke, I Coulson, J English. *Guideline for a care of contact dermatitis*. Br J Dermatol 2001;145:877-85 [Linee Guida].

Appendice 1

Qualità dell'evidenza
1: evidenza ottenuta con uno studio randomizzato
2A: evidenza ottenuta con studi più mirati senza randomizzazione
2B: evidenza ottenuta con coorti di studio o studi analitici con casi controllo preferibilmente eseguiti da più centri
3: opinioni di rispettabili autorità competenti basate su esperienze cliniche
4: evidenze inadeguate per problemi metodologici
Raccomandazioni
A: ottime evidenze sulla procedura eseguita
B: buone evidenze sulla procedura eseguita
C: poche evidenze sulla procedura eseguita
D: scarsissime evidenze sulla procedura eseguita
E: ottime evidenze sulla inutilità del test eseguito

Appendice 2

<p>Queste linee guida sulla DC rappresentano una sintesi di quelle raccomandate dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale (SIDAPA, affiliata alla SIDeMaST), alle quali si rimanda per opportuni approfondimenti: Angelini G, Bonamonte D, Cristaudo A, et al. <i>Linee guida SIDAPA su dermatite da contatto</i>. Ann Ital Dermatol Allergol 2009;63:43-87.</p>
<p>Per i riferimenti normativi medico-legali sulla DC professionale si rimanda alle linee-guida realizzate da SIDAPA congiuntamente con la Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale (SIMLII): Sartorelli P, Angelini G, Ayala F, et al. <i>Linee guida su dermatiti da contatto professionali</i>. Ann Ital Dermatol Allergol 2005;59(Suppl):1-53.</p>
Riviste raccomandate
<p>Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale (Sotto gli auspici della Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale). Foligno (Perugia): Monte Meru Ed.</p> <p>Contact Dermatitis. Singapore: John Wiley and Sons A/S.</p> <p>American Journal of Contact Dermatitis. Philadelphia: WB Saunders Co.</p>

Dermatite cronica eczematososa delle mani

(eczema cronico delle mani)

G.A. Vena, G. Girolomoni, O. De Pità, A. Cristaudo, P.D. Pigatto, A. Giannetti, N. Cassano, G. Angelini, T. Lotti

DEFINIZIONE E ASPETTI GENERALI

È necessario premettere alcune considerazioni sulla nomenclatura, ricordando che la scuola dermatologica statunitense usa la definizione di *dermatite eczematososa cronica* per quella stessa affezione morbosa che i dermatologi di alcuni Paesi europei inquadrano come *eczema cronico delle mani*.

In Italia e nella stesura di queste linee guida l'uso della terminologia *dermatite eczematososa cronica delle mani* (DECM) è utilizzata alla pari e come sinonimo di *eczema cronico delle mani* (EMC), come peraltro citato ufficialmente anche nel sito AIFA – *Classificazione dell'appropriatezza delle ADR* (<http://www.farmacovigilanza.org/appropriatezza/0603-02.asp>).

Questo impiego di sinonimi che convergono in una stessa patologia è probabilmente dovuto al fatto che – come vedremo in seguito – ciò che risulta più importante per l'inquadramento della DECM non sono tanto gli aspetti morfologici ed eziopatogenetici, che comunque possono variare nello stesso soggetto nel corso del tempo, quanto piuttosto la durata della sintomatologia e la scarsa risposta al trattamento sintomatico e alla prevenzione.

Le dermatiti eczematosose delle mani (DEM) rappresentano un gruppo eterogeneo di dermatie infiammatorie di tipo eczematoso che interessano le mani. Sono definite croniche le DEM che persistono per almeno sei mesi nonostante un trattamento adeguato^{1,2} o che recidivano almeno due volte in un arco di tempo di dodici mesi³. Le DEM sono una condizione di difficile inquadramento per la molteplicità dei fattori eziopatogenetici implicati e delle varianti morfologiche. Questa variabilità ha importanti ripercussioni su diagnosi, prognosi e trattamento. In particolare, l'eterogeneità e la frequente sovrapposizione degli aspetti clinici e eziopatogenetici rendono piuttosto difficoltosa la classificazione delle DEM.

Non esiste infatti una classificazione universalmente accettata ma la maggior parte delle classificazioni tiene conto della componente eziologica e delle caratteristiche morfologiche^{2,3}.

Classificazione delle DEM

PATTERN CLINICO-EZIOPATOGENETICO

- Da contatto irritante
- Allergico da contatto
- Atopico
- *Protein contact dermatitis*
- Disidrosico
- Ipercheratosico
- Psoriasiforme
- Forme miste

LOCALIZZAZIONE NEL CONTESTO DELLE MANI

- Dorso (della mano e/o superficie dorsale delle dita)
- Palmi (includo eminenza tenar ed ipotenar, e superficie flessoria delle dita)
- Lati delle dita
- Polpastrelli (pulpite)
- Periungueale
- Pieghe interdigitali
- Superfici articolari

TIPO DI LESIONE

- Vescicolare (disidrosiforme)
- Eritemato-desquamativa
- Ipercheratosico-ragadiforme
- Nummulare
- Forme miste (polimorfismo clinico e/o evolutivo)

Le tre principali entità sono rappresentate da DEM da contatto irritante, DEM allergica da contatto e quella atopica, sebbene le forme miste, che includono combinazioni varie delle singole forme, siano di comune riscontro.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale ^{1, 2, 4-7}

Le DEM sono tra le malattie cutanee più frequenti, anche se la gravità può variare da forme molto lievi fino a casi cronici gravi e refrattari alla terapia convenzionale. Mancano dati epidemiologici precisi riguardanti l'Italia, ma è verosimile che la patologia sia sotto-stimata.

Le stime di incidenza variano da 0,5 soggetti per 1000 per anno nella popolazione generale al 7 per 1000 per anno in alcune particolari professioni ad alto rischio. Il range di prevalenza è compreso tra il 7 ed il 12% nella popolazione generale. La percentuale di DECM severe viene stimata intorno a circa il 5-7% di tutti i casi di DEM e la percentuale di pazienti refrattari alla terapia topica è di circa il 2-4% del totale dei pazienti con DEM.

In circa la metà dei casi, la DEM è di natura professionale.

Età più colpite e sesso ¹⁻³

Vi è una tendenza verso una più alta prevalenza tra le donne e gli individui di età compresa tra 20 e 39 anni, anche se la DEM può interessare qualsiasi fascia d'età.

Decorso e prognosi

Le DEM hanno un'elevata rilevanza sul piano economico-sociale e un impatto notevole sulla qualità della vita dei pazienti affetti ⁸. In ambito professionale, gruppi particolarmente a rischio sono: parrucchieri, panettieri, fioristi, piastrellisti, addetti alla galvanizzazione, odontoiatri, macchinisti, addetti alla lavorazione dei metalli, addetti alla pulizia e operatori sanitari.

In uno studio multicentrico europeo, circa il 28% dei pazienti con DEM era considerato inabile al lavoro a causa della patologia, e nel 12% questa sussisteva per più di 12 settimane ⁷.

Numerose possono essere le motivazioni potenzialmente responsabili della cronicizzazione della DEM.

Principali cause di cronicizzazione della DEM

– Natura idiopatica
– Eziopatogenesi multifattoriale
– Ruolo predominante di fattori patogenetici endogeni
– Problemi nell'adozione di misure preventive <ul style="list-style-type: none"> - incompleta comprensione delle suddette misure - impossibilità di evitare il contatto nocivo (dermatite professionale, notevole diffusione ambientale delle sostanze causali, ecc.) - impraticabilità delle misure preventive - mancata <i>compliance</i> (soprattutto nel lungo periodo)
– Inadeguatezza del trattamento: scarsa efficacia, resistenza/tachifilassi, allergia o irritazione nei confronti del prodotto usato per la terapia topica (anche corticosteroidi) o per la prevenzione (ad esempio, guanti)

Eziopatogenesi e comorbidità

Sono diversi i meccanismi eziopatogenetici che conducono alle svariate manifestazioni cliniche riconducibili alla DEM. I fattori responsabili principali possono essere grossolanamente distinti in fattori esogeni (sostanze irritanti o sensibilizzanti) o intrinseci. Molto frequente è il riscontro di forme con eziopatogenesi multifattoriale. Ad esempio, nella DECM in soggetti atopici possono confluire fattori predisponenti/scatenanti di vario tipo: genetico-costituzionali (che predispongono al deficit della barriera cutanea e alla disregolazione della risposta immunitaria), alimentari, infettivi, inalanti, sostanze chimiche irritanti e/o sensibilizzanti, proteine animali o vegetali irritanti e/o sensibilizzanti.

Le comorbidità più importanti interessano soprattutto il soggetto atopico, suscettibile al rischio non soltanto di asma e rinocongiuntivite IgE-mediate, ma anche di cheratocono, intolleranza ad alimenti ed altre patologie condizionate dalla diatesi atopica. Condizioni favorevoli

che si associano frequentemente alla DEM sono l'iperidrosi ed alcune acrosindromi come l'acrocianosi. Le alterazioni della barriera cutanea in corso di DECM e lo stesso grattamento possono predisporre allo sviluppo di sovrainfezioni cutanee.

Di seguito sono riportati cenni sull'eziopatogenesi delle tre principali forme di DECM ^{2, 3}.

1. DECM DA CONTATTO IRRITANTE

- Secondaria al contatto con sostanze nocive irritanti ripetuto nel tempo
- Professionale e/o extraprofessionale
- Fattori predisponenti: diatesi atopica, iperidrosi

2. DECM ALLERGICA DA CONTATTO

- Secondaria al contatto con sostanze chimiche verso cui un soggetto si è sensibilizzato
- Mediata da reazione di ipersensibilità cellulo-mediata ritardata
- Raramente indotta dal contatto con proteine animali e/o vegetali
- Professionale e/o extraprofessionale

3. DECM ATOPICA

- Indotta da diatesi atopica e dall'interazione con fattori scatenanti esogeni ed endogeni
- Raramente indotta dal contatto con proteine animali e/o vegetali
- Spesso con andamento indipendente dall'esposizione a sostanze in ambito professionale

Una variante particolare è la *protein contact dermatitis*, una dermatite spesso cronica causata dal contatto con proteine di origine animale o vegetale, nella cui patogenesi sono coinvolte non soltanto reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato, ma anche quelle di tipo immediato ⁹.

DIAGNOSI

Clinica

Le caratteristiche cliniche delle tre principali forme sono riassunte di seguito ^{2, 3}.

1. DECM DA CONTATTO IRRITANTE

Localizzazione

- preferenziale coinvolgimento del dorso delle mani e delle dita; le superfici interne tendono ad essere interessate nei casi più persistenti
- lesioni ben delimitate nella sede di contatto

Caratteristiche clinico-morfologiche

- xerosi, eritema, desquamazione, infiltrazione e ragadi, fino a forme ipercheratosico-ragadiformi
- prurito in genere poco intenso (meno severo di quello associato alle forme allergiche e atopiche)
- frequente presenza di ragadi dolorose

2. DECM ALLERGICA DA CONTATTO

Localizzazione

- colpisce le sedi da contatto; possibili manifestazioni in sedi diverse da quelle del contatto originario

(continua)

*(segue)***Caratteristiche clinico-morfologiche**

- ipercheratosi e ragadi; in fase di riacutizzazione: eritema a limiti sfumati e vescicole
- intenso prurito; in presenza di ragadi anche dolore e bruciore

3. DECM ATOPICA**Localizzazione**

- frequente interessamento del dorso delle mani; occasionale coinvolgimento della punta delle dita (pulpite secca)
- frequente onicodistrofia secondaria ad infiammazione periungueale

Caratteristiche clinico-morfologiche

- eritema di solito a limiti sfumati, desquamazione, lichenificazione, ragadi (più spesso punta delle dita); vescicole nelle fasi di riacutizzazione; eruzione disidrosiforme a livello delle superfici palmari e spazi interdigitali
- prurito intenso; dolore e bruciore in sedi di fissurazioni
- possibili lesioni nummulari (dorso delle mani)

Tenuto conto che l'eziopatogenesi della DECM può essere multifattoriale e diverse situazioni cliniche possono confluire e sovrapporsi nello stesso momento o in tempi diversi, sotto l'azione combinata di fattori esogeni ed endogeni, il quadro clinico della DECM è complesso e non di rado difficilmente etichettabile come una singola entità clinica. Nella diagnosi clinica di DECM si devono valutare la presenza dei segni e sintomi del quadro eczematoso e la durata degli stessi. Nel decorso prolungato della DECM possono prevalere incidentalmente diverse fasi clinico-evolutive (vescicolare, desquamativa, ipercheratosica). Le presenti linee guida, pertanto, suggeriscono che, per la diagnosi di DECM, non sono soltanto importanti gli aspetti morfologici ed eziopatogenetici, che comunque possono variare nello stesso soggetto nel tempo, quanto piuttosto la durata della sintomatologia e la scarsa risposta al trattamento sintomatico e alla prevenzione.

Il tentativo di identificare una specifica forma clinica e di creare schemi classificativi validi e gli sforzi diretti al riconoscimento dei fattori scatenanti hanno una valenza importante per realizzare efficaci strategie preventive, che forniscono un utile ausilio alla gestione terapeutica.

Nella pratica clinica la DECM deve essere distinta da numerose dermatosi delle mani non eczematose. Tra queste un posto di rilievo è occupato dai disordini della proliferazione e del differenziamento epidermico, quali psoriasi, pitiriasi *rubra pilaris*, cheratodermie palmo-plantari, e forme infettive, in particolare quelle micotiche (soprattutto da dermatofiti). Altre condizioni che possono entrare in diagnosi differenziale sono: pustolosi palmo-plantare, acrodermatite continua di Hallopeau, *lichen ruber planus*, micosi fungoide, ecc.

Indagini

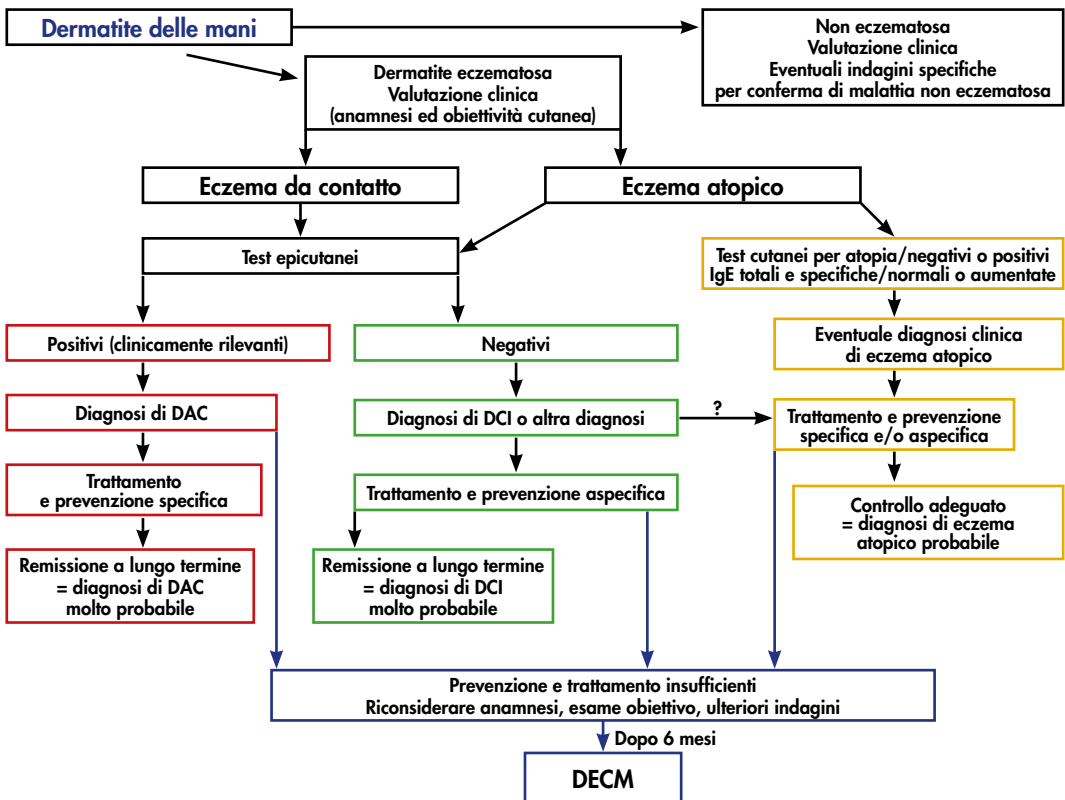
Fondamentali per la diagnosi e la diagnosi differenziale sono un'anamnesi dettagliata e accurata e un attento esame obiettivo, che va esteso all'intera superficie corporea.

Nell'iter diagnostico, possono essere prese in considerazione le seguenti indagini:

- test allergologici (*patch test*, *prick test* per atopia, *scratch test*);

- esame micologico (soprattutto in forme monolaterali con estensione progressiva);
- esame microbiologico (in forme pustolose);
- esame capillaroscopico (in forme psoriasiformi con lesioni persistenti in sedi fisse, specie se bilaterali e simmetriche, e/o associate a onicopatia e/o artralgie);
- biopsia ed esame istologico (in casi dubbi).

Diagnosi di DECM: flow-chart



DAC: dermatite allergica da contatto; DCI: dermatite da contatto irritante.

Per la DECM atopica, le indagini allergologiche cutanee o sierologiche possono non essere dirimenti ai fini diagnostici e clinicamente non rilevanti.

GESTIONE TERAPEUTICA

La gestione terapeutica della DECM comincia con l'identificazione dei fattori causali, e quindi con il corretto inquadramento clinico-eziologico, per lo meno nelle forme che presentano

un'eziologia nota. Tuttavia, il decorso cronico è spesso condizionato dall'assenza di una eziologia ben definita ed identificabile, o piuttosto da un'eziopatogenesi multifattoriale, nella quale fattori endogeni possono giocare un ruolo preminente. Per definizione, inoltre, la cronicità della malattia coincide con uno scarso controllo da parte dei comuni presidi terapeutici e con la tendenza verso la refrattarietà ai suddetti presidi. Malgrado la disponibilità di numerose opzioni terapeutiche, il trattamento della DECM è infatti complesso, difficile e non di rado insoddisfacente^{6, 10}.

Possibili opzioni terapeutiche della DECM

TRATTAMENTI TOPICI

- Emollienti
- Corticosteroidi
- Inibitori topici della calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus)
- Altri (in dipendenza anche della fase clinica): impacchi con soluzioni blandamente antisettiche, catrame e derivati, cheratolitici, retinoidi, ecc.

FOTO(CHEMIO)TERAPIA

- UVB a banda larga e a banda stretta
- PUVA (con psoralene per via orale o topica)
- UVA
- UVA1
- Luce visibile
- Luce monocromatica ad eccimeri

TRATTAMENTI SISTEMICI

- Alitretinoina
- Ciclosporina
- Corticosteroidi (breve cicli)
- Azatioprina
- Metotressato
- Acitretina (eczema ipercheratosico)

MISCELLANEA

- Radioterapia superficiale (raggi Grenz)
- Disulfiram + dieta a basso contenuto di nichel (in pazienti sensibilizzati a nichel solfato)
- Ionoforesi con acqua di rubinetto (eczema disidrosico)
- Iniezioni intradermiche di tossina botulinica (eczema disidrosico)

Molte delle informazioni in nostro possesso derivano dall'esperienza accumulata sul trattamento dell'eczema da contatto o atopico, indipendentemente dalla sede di localizzazione. Gran parte degli studi clinici condotti in pazienti con DECM ha una qualità metodologica

alquanto scarsa, non sufficientemente adeguata per supportare linee guida utili nella pratica clinica ¹⁰.

Molti di questi studi presentano un disegno in aperto, non randomizzato, oppure hanno esaminato piccole casistiche di pazienti con caratteristiche cliniche eterogenee e utilizzato criteri di selezione e di risposta variabili e non standardizzati. Tutti questi aspetti impediscono pertanto il confronto tra i diversi tipi di trattamento.

In assenza di raccomandazioni definite, gli obiettivi del trattamento della DECM, a prescindere dalla forma clinica, sono rappresentati da:

- eliminazione o riduzione dell'esposizione a fattori irritanti e/o sensibilizzanti;
- controllo dei sintomi, una volta sviluppata l'infiammazione;
- diminuzione della frequenza e severità degli episodi di riacutizzazione nel lungo periodo.

La scelta del presidio terapeutico dipende da numerose variabili, e in particolare da gravità, forma e fase clinica della DECM, così come dalla risposta a precedenti trattamenti.

Si procede in genere con un approccio integrato che prevede *step sequenziali*.

1. In primo luogo, un requisito fondamentale in tutte le forme di DECM è la *prevenzione*, diretta all'adozione di misure protettive (come l'uso di guanti) e di stili di vita adeguati. L'uso di creme barriere ha tuttora un ruolo controverso ¹¹.

Uno dei problemi maggiori relativi alla prevenzione è la scarsa *compliance*, soprattutto nel lungo periodo, che può inficiare l'efficacia delle stesse misure preventive così come quella delle terapie sintomatiche. Per favorire la *compliance* può essere importante la corretta educazione del paziente, fornendo esaurienti informazioni e consigli pratici di facile attuazione.

Numerose esperienze hanno convalidato l'utilità di programmi educazionali nel prevenire la DECM ed altre malattie dermatologiche, per lo più in ambito professionale ².

2. Nella gestione delle varie forme di DECM, un altro caposaldo, che può essere considerato una sorta di *background therapy* comune, consiste nell'uso di topici *idratanti/emollienti* che hanno la funzione di ripristinare l'integrità e la funzione della barriera cutanea, ed il cui ruolo è ben riconosciuto nella dermatite da contatto irritante ed in quella atopica ^{6, 12, 13}. Quest'azione di recupero, che si esprime da un punto di vista strumentale mediante la riduzione della *transepidermal water loss* (TEWL), consente di ridurre la suscettibilità alle sostanze irritanti e possiede una potenziale attività di risparmio dei corticosteroidi topici e/o di altri farmaci usati per gestire le riacutizzazioni. Bisogna tuttavia tenere presente che non tutti gli emollienti esercitano un'azione protettiva, essendo alcuni prodotti capaci persino di aumentare la TEWL ².

Gli emollienti sono solitamente usati in combinazione alla terapia steroidea locale e continuati dopo la sua sospensione.

3. In generale, il primo approccio terapeutico alla DECM è rappresentato dalla terapia con *corticosteroidi topici* ^{1, 3, 6-10}, utili per l'azione antinfiammatoria piuttosto rapida, specialmente nel caso di molecole potenti, e sicuri e ben tollerati, quando usati in maniera congrua, secondo cicli intermittenti di breve durata. La durata effettiva dipende tuttavia dalla gravità dell'eczema, così come la scelta della potenza della molecola, mentre la formulazione va selezionata in funzione della fase clinica. Per permettere una terapia più prolungata cercando di limitare gli effetti collaterali e di mantenere al tempo stesso i risultati ottenuti con la terapia di attacco, può essere utile il ricorso

a schemi di terapia intermittente, ad esempio, con due applicazioni settimanali dello steroide topico^{14, 15}.

4. Un'alternativa ai corticosteroidi topici che può essere presa in considerazione nella pratica clinica, anche come terapia rotazionale, è costituita dagli *inibitori topici della calcineurina*, approvati per il trattamento della dermatite atopica e noti per l'assenza del rischio di tachifilassi e di azione atrofogenica. Il loro ruolo nel trattamento del DECM è tuttavia ancora poco definito, anche a causa del numero limitato di studi condotti in questa forma^{2, 10}.
5. In forme resistenti alla terapia topica può essere valutata l'opportunità di ricorrere alla *fototerapia*, anche se non di rado la compliance a questo tipo di trattamento è scarsa, a causa della necessità di frequenti sedute presso i centri di fototerapia. Alcune esperienze, inclusi studi randomizzati controllati, condotte tuttavia con un basso numero di casi, hanno evidenziato l'efficacia di diverse modalità di fototerapia. I risultati cumulativi suggeriscono che la PUVA-terapia con psoralene per via orale sembra essere più efficace della terapia con UVB e che la PUVA-terapia topica ha un'efficacia sovrapponibile a quella della fototerapia con UVB, a banda larga o stretta^{2, 6, 10, 13}.
6. Le forme severe e invalidanti di DECM che non rispondono sufficientemente alle misure terapeutiche locali e alla fototerapia possono rendere necessaria l'istituzione di una *terapia sistemica*. Farmaci come i corticosteroidi sistemici (con cicli di breve durata), l'acitretina e gli immunosoppressori orali (ciclosporina o metotressato) dovrebbero essere usati in casi selezionati valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio ed il profilo di tollerabilità e sicurezza. Esistono inoltre poche evidenze circa la reale efficacia di questi approcci sistemici nella DECM, essendo stati finora effettuati soltanto pochi studi in questa indicazione, e pertanto nessuno dei suddetti farmaci è stato approvato in maniera specifica per il trattamento della DECM^{2, 10, 12, 13}.

L'*alitretinoina* rappresenta il primo e unico farmaco valido per il trattamento di pazienti adulti affetti da DECM severa e refrattaria. Il farmaco, approvato dalla *European Medicines Agency*, è già disponibile in Gran Bretagna, Danimarca, Francia, Spagna, Germania e Svizzera. L'*alitretinoina* (acido-9-*cis*-retinoico) è un retinoide fisiologico endogeno, derivato della vitamina A, in grado di legarsi con elevata affinità e di attivare tutti i sottotipi di recettori intracellulari dei retinoidi, regolando l'espressione di geni specifici che controllano i processi di differenziazione e di proliferazione cellulare e di flogosi immuno-mediata.

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, condotto su 1032 pazienti adulti affetti da DECM di grado severo delle mani della durata di almeno sei mesi e resistente alle terapie standard, ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di *alitretinoina* orale¹⁶. Nei pazienti trattati con *alitretinoina*, l'attività del farmaco è risultata dose-dipendente, con una riduzione media del 70% dei sintomi e dei segni della malattia. Nel 47,7% dei pazienti trattati con 30 mg/die si è riscontrata la scomparsa completa o quasi completa dei segni e sintomi di malattia entro 24 settimane (contro il 16,6% del gruppo trattato con il placebo). È stato inoltre valutato che il tempo medio di recidiva dopo sospensione del trattamento con *alitretinoina* è di circa sei mesi, in assenza di trattamento specifico per la DECM. Uno studio di estensione ha evidenziato l'efficacia del ritrattamento in pazienti con recidiva dopo interruzione della terapia, suggerendo che

il trattamento intermittente con alitretinoina è utile nella gestione del DECM nel lungo periodo¹⁷.

Alitretinoina: raccomandazioni pratiche e dati di tollerabilità

- Dosaggio raccomandato: 30 mg/die, a stomaco pieno, per 12-24 settimane.
- Rapida eliminazione, in assenza di accumulo (a differenza di acitretina/etretinato).
- Interazioni farmacologiche:
 - possibile aumento dei livelli di alitretinoina in caso di concomitante uso di potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (come nel caso di ketoconazolo, mentre simvastatina e ciclosporina non sembrano influenzare i livelli di alitretinoina);
 - alitretinoina non modifica la farmacocinetica di ketoconazolo e ciclosporina A, mentre riduce l'esposizione (AUC) a simvastatina;
 - alitretinoina non modifica le concentrazioni ematiche dei contraccettivi orali.
- Tollerabilità generale: buona. Scarso effetto sebosoppressivo, che giustifica da una parte l'inefficacia nell'acne, dall'altra la bassa incidenza di eventi avversi mucocutanei.
- Eventi avversi: cefalea (frequente), eritema, *flushing*, iperlipidemia; meno frequenti: riduzione dei livelli sierici di emoglobina, tiroxina libera e ormone tireostimolante (TSH).
- Non segnalate alterazioni rilevanti dei test di funzionalità epatica, a differenza di altri retinoidi.
- Effetto teratogeno: nelle donne in età fertile, necessario test di gravidanza prima di iniziare la terapia nonché l'impiego di misure di prevenzione della gravidanza un mese prima, durante l'intero ciclo di trattamento fino ad un mese dopo l'interruzione (come per isotretinoina).
- Raccomandato il monitoraggio di colesterolo e trigliceridi.

Bibliografia

- ¹ English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, et al. *Consensus statement on the management of chronic hand eczema*. Clin Exp Dermatol 2009;34:761-9 [Consensus report].
- ² Cristaudo A, De Pità O, Giannetti A, et al. *L'eczema cronico delle mani (CHE): stato dell'arte e prospettive di cura*. Verona: Maya Idee 2010 [Consensus report].
- ³ Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, et al.; *Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30*. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7(Suppl.3):S1-16 [Linee guida].
- ⁴ Van Coevorden AM, Diepgen T, Coenraads. *Hand eczema*. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, editors, et al. *Evidence-based dermatology*. 2nd edn. Maiden, MA: Blackwell Publishing 2008, pp. 117-27 [Review].
- ⁵ Meding B, Jarvholm B. *Incidence of hand eczema – a population-based retrospective study*. J Invest Dermatol 2004;122:873-7 [Studio epidemiologico retrospettivo].
- ⁶ Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, et al. *Management of chronic hand eczema*. Contact Dermatitis 2007;57:203-10 [Review].

- 7 Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, et al. *Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of aetiology and morphology of hand eczema*. Br J Dermatol 2009;160:353-8 [Studio clinico-epidemiologico multicentrico].
- 8 Diepgen TL. *Occupational skin-disease data in Europe*. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:331-8 [Review].
- 9 Levin C, Warshaw E. *Protein contact dermatitis: allergens, pathogenesis, and management*. Dermatitis 2008;19:241-51 [Review].
- 10 Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, et al.; European Dermato-Epidemiology Network (Eden). *Overview of studies of treatments for hand eczema: the EDEN hand eczema survey*. Br J Dermatol 2004;151:446-51 [Metanalisi].
- 11 Coenraads PJ, Diepgen TL. *Problems with trials and intervention studies on barrier creams and emollients at the workplace*. Int Arch Occup Environ Health 2003;76:362-6 [Review].
- 12 Perry AD, Trafeli JP. *Hand dermatitis: review of etiology, diagnosis, and treatment*. J Am Board Fam Med 2009;22:325-30 [Review].
- 13 Veien NK, Menne T. *Treatment of hand eczema*. Skin Therapy Lett 2003;8:4-7 [Review].
- 14 Möller H, Svartholm H, Dahl G. *Intermittent maintenance therapy in chronic hand eczema with clobetasol propionate and flupredniden acetate*. Curr Med Res Opin 1983;8:640-4 [Studio controllato in doppio cieco].
- 15 Veien NK, Olholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, et al. *Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate*. Br J Dermatol 1999;140:882-6 [Studio prospettico randomizzato in aperto].
- 16 Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, et al. *Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. Br J Dermatol 2008;158:808-17 [Studio randomizzato controllato in doppio cieco – dose-ranging].
- 17 Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, et al. *Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema*. Br J Dermatol 2010;162:420-6 [Studio randomizzato controllato in doppio cieco – dose-ranging].

Prurito cronico non associato a malattie dermatologiche

G. Tessari, N. Cassano, G.A. Vena, G. Girolomoni

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI

Il prurito è definito come una sensazione spiacevole che induce il desiderio di grattarsi ¹. È uno dei sintomi principali e maggiormente fastidiosi di numerose malattie sia di tipo dermatologico sia non dermatologico e può peggiorare significativamente la qualità di vita dei pazienti. In alcune circostanze il prurito non è associato a patologie o lesioni cutanee specifiche, ma solo a lesioni secondarie a grattamento e sfregamento, anche di minima entità oppure non associarsi ad alcuna alterazione cutanea. Il prurito con lesioni cutanee assenti o con lesioni aspecifiche da grattamento è anche tradizionalmente conosciuto con la definizione di prurito “*sine materia*”.

Un prurito persistente da almeno sei settimane è definito cronico ¹.

Classificazione

L'*International Forum for the Study of Itch* (IFSI) ha distinto tre gruppi di pazienti:

- a. prurito su cute primitivamente infiammata;
- b. prurito con cute indenne;
- c. prurito con lesioni croniche aspecifiche, secondarie al grattamento ¹.

Questi tre gruppi possono essere ulteriormente suddivisi in sei sottotipi, in seguito ad accertamenti clinici e strumentali diretti ad appurarne la natura eziologica.

Classificazione eziologica del prurito approvata dall'International Forum for the Study of Itch

SOTTOTIPO	ESEMPI RILEVANTI
Dermatologico Di origine cutanea: cute xerotica e dermatosi specifiche	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Dermatosi infiammatorie</i>: dermatite da contatto, dermatite atopica, eczema asteatosico, eczema nummulare, dermatite da stasi, dermatite seborroica, orticaria, psoriasi, lichen planus, reazione avversa cutanea a farmaci, eruzione polimorfa solare, mastocitosi, pemfigo e pemfigoide, dermatite erpetiforme, dermatomiosite, strofalo - <i>Dermatosi infettive</i>: pediculosi, scabbia, infestazioni da parassiti, infezioni cutanee batteriche, virali o micotiche - <i>Patologie neoplastiche</i>: linfomi a cellule T cutanei - <i>Dermatosi della gravidanza</i>: eruzione papulo-pruriginosa della gravidanza (PUPP), prurigo della gravidanza, herpes <i>gestationis</i>
Sistemico Derivante da alterazioni di organi diversi dalla cute, disturbi metabolici di origine multifattoriale o iatrogeno	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Disturbi endocrino-metabolici</i>: insufficienza renale cronica (dialisi); patologie epatiche con o senza colestasi; alterazioni della tiroide - <i>Infezioni</i>: virus dell'immunodeficienza umana (HIV), parassiti, epatite C - <i>Disturbi ematologici</i>: policitemia vera, linfomi - <i>Tumori</i>: tumori viscerali, carcinoide - <i>Prurito farmaco-indotto</i> (con o senza colestasi)
Neurologico (neurogenico/neuropatico) Derivante da disturbi del sistema nervoso centrale o periferico; talora anche da patologie epatiche	<ul style="list-style-type: none"> - Sclerosi multipla; neoplasie, ascessi o infarti spinali o cerebrali; prurito dell'arto fantasma; nevralgia posterpetica; mielite trasversa; notalgia parestesica; prurito brachioradiale; meralgia parestesica; altre condizioni associate a danno, compressione o irritazione dei nervi, come neuropatia da incarceramento, radicolopatia o polineuropatia (incl. diabete mellito, deficit di vitamina B12, ecc.)
Psicogenico/psicosomatico (richiede la valutazione psichiatrica del paziente)	<ul style="list-style-type: none"> - Delirio di parassitosi, escoriazioni psicogene, prurito somatoforme, associato a malattie psichiatriche
Misto	<ul style="list-style-type: none"> - Coesistenza di più forme, ad esempio, prurito dermatologico e neurologico in pazienti HIV-positivi o in pazienti con dermatite atopica; associazione di prurito uremico con xerosi cutanea; associazione di linfoma di Hodgkin con manifestazioni cutanee paraneoplastiche potenzialmente fuorvianti, come eczema con esordio in età adulta
Altro (di origine ignota)	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito "idiopatico" senile, prurito "idiopatico" acquagenico, prurito nell'anoressia nervosa

Da Ständer et al., 2007, mod. ¹

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

Una recente revisione della letteratura riporta una prevalenza del prurito cronico variabile dall'8 al 16% della popolazione generale, con preponderanza del sesso femminile ².

Eziopatogenesi

I possibili meccanismi eziopatogenetici del prurito sono molteplici e complessi, e solo in parte conosciuti.

Interazioni cute-nervi^{3,4}

La cute è altamente innervata da nervi sensitivi primari, nervi postgangliari parasimpatici colinergici e ortosimpatici, che vanno a formare una complessa rete neuronale afferente/efferente. Le fibre specifiche del prurito sono fibre C amieliniche, principalmente peptidergiche, a bassa velocità di conduzione e con ampie aree d'innervazione. Esse sono attivate dall'istamina e dagli stimoli termici, ma sono insensibili agli stimoli meccanici. Le fibre nervose generalmente si arrestano alla giunzione dermo-epidermica, ma alcune fibre C amieliniche penetrano nell'epidermide fino agli strati subcornei. La lista dei potenziali mediatori periferici e centrali del prurito è vasta ed il loro numero in continuo aumento.

Principali mediatori centrali e periferici coinvolti nella generazione e modulazione del prurito

MEDIATORI	FUNZIONI
Acetilcolina	Induzione periferica del prurito, specialmente nella dermatite atopica
Peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP)	Modulazione centrale del prurito e sensibilizzazione delle terminazioni nervose
Neurochinine, sostanza P	Regolazione dell'espressione del fattore di crescita neuronale e del rilascio di mediatori mastocitari
Polipeptide attivatore dell'adenilato ciclastasi pituitaria (PACAP), polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)	Induzione del rilascio di istamina
Peptide rilasciante la gastrina (GRP)	Trasmissione spinale del prurito
Ormone rilasciante la corticotropina (CRH), pro-opiomelanocortina	Rilascio di istamina e di varie citochine
Fattore di crescita neuronale (NGF), fattore neurotrofico encefalico (BDNF), neurotrofina-4	Induzione della chemiotassi degli eosinofili ed inibizione dell'apoptosi nella dermatite atopica
<i>Tumor necrosis factor-alfa</i> , interleuchina (IL)-1, IL-6, IL-31	Sovraespressi in dermatite atopica e prurigo nodulare
Endocannabinoidi	Attività antipruriginosa periferica
Endovanilloidi	Induzione e modulazione di prurito e dolore
Opioidi	Induzione centrale del prurito. Aumentata espressione dei recettori di tipo mu nella dermatite atopica
Callicreina, proteasi	La callicreina può indurre prurito, mentre le chimasi degradano i mediatori del prurito
Istamina	Stimolazione delle fibre prurito-specifiche
Prostaglandine	Induzione del prurito
Leucotriene B4	Induzione del prurito

Da Paus et al., 2006, mod.³

I recettori per gli oppioidi, in modo particolare i recettori mu- e kappa- modulano la percezione del prurito nel sistema nervoso centrale e nella cute. L'attivazione dei recettori mu per gli oppioidi stimola la percezione del prurito, mentre l'attivazione dei recettori kappa la sopprime. I cheratinociti possono rilasciare mediatori ad effetto pruriginoso ma anche anti-pruriginoso ed esprimono sulla loro superficie cellulare i recettori per numerosi mediatori del prurito. Stimoli fisici (pelle secca, alterazioni della barriera cutanea) e chimici possono indurre a loro volta i cheratinociti a rilasciare mediatori pruriginosi o antipruriginosi.

Trasmissione centrale e spinale del prurito^{5,6}

Le fibre afferenti primarie deputate alla percezione e trasmissione del prurito attivano i neuroni spinali nella lamina I delle corna dorsali del midollo spinale, che raggiungono la parte laterale del talamo. La sostanza P ed il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) sono i neurotrasmettitori più studiati che possiedono un'attività sia centrale che periferica. Fibre eccitatorie dirette si proiettano dal talamo al cingolo anteriore, all'insula ed alla corteccia somato-sensitiva primaria e secondaria. Al contrario dello stimolo doloroso, che induce una risposta motoria di tipo evitativo, il prurito scatena un'attività motoria attiva che consiste nel grattamento. L'applicazione di stimoli dolorosi può bloccare il prurito. Viceversa la somministrazione spinale di oppioidi sopprime il dolore e induce un severo prurito localizzato. Prurito e dolore stimolano le stesse aree cerebrali corticali, ma con un diverso pattern di attivazione. La trasmissione del prurito, rispetto a quella del dolore, comporta un'attivazione della corteccia somato-sensitiva più debole, ma una maggiore attivazione delle aree motorie ipsilaterali.

Cenni sulla eziopatogenesi di particolari forme cliniche⁷⁻⁹

Il prurito cronico con lesioni cutanee assenti o aspecifiche può essere idiopatico o essere l'espressione di numerose condizioni.

Il prurito neurologico può essere dovuto a processi focali a carico del cervello o del midollo, demielinizzazione o malattie che comportano danno delle terminazioni nervose periferiche, compressione delle radici spinali o irritazione. L'unico prurito neurogenico in cui è assente un danno nervoso è quello associato a colestasi, possibilmente correlato ad un'alterazione dei meccanismi neurologici di trasmissione a livello centrale in virtù di un aumentato *tono* del sistema dei peptidi oppioidi. Sempre in questa forma, è stata anche ipotizzata l'azione pruritogena a livello periferico dei sali biliari. La patogenesi del prurito uremico è tuttora poco nota ed è verosimilmente dovuta ad uno squilibrio del sistema immunitario risultante in uno stato pro-infiammatorio. È stata inoltre descritta un'alterazione del sistema oppioidergico, con un'iperattività dei recettori mu-oppiodi. Altri possibili co-fattori sono: squilibrio fosfo-calcico, iperparatiroidismo, anemia, elevati livelli sierici d'istamina e neuropatia periferica.

Una variante clinica particolare, la prurigo nodulare, è spesso un disturbo idiopatico, più raramente è espressione di altri disturbi¹⁰.

Associazioni cliniche della prurigo nodulare

INFEZIONI DA:

- Virus dell'immunodeficienza acquisita umana (HIV)
- Micobatteri atipici
- Virus dell'epatite B
- Virus dell'epatite C
- *Strongyloides stercoralis*
- *Helicobacter pylori*

MALATTIE EPATICHE E GASTROINTESTINALI

- Colangite sclerosante primitiva
- Alterata funzionalità epatica
- Malassorbimento
- Morbo celiaco

TUMORI E DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI

- Linfoma di Hodgkin
- Linfoma di Lennert
- Linfoma non-Hodgkin a cellule B (in associazione a neuropatia)
- Carcinoma della vescica
- Cancro gastrico
- Leiomiomatosi peritoneale disseminata

CUTANEE

- Dermatite atopica
- Allergia da contatto
- Punture d'insetto
- Eczema nummulare
- Psoriasi

MISCELLANEA

- Atopia
- Insufficienza renale
- Anemia
- Mixedema
- Deficit di alfa-1 antitripsina
- Sindrome ansioso-depressiva e altri disturbi psichiatrici
- Sovraccarico di alluminio in corso di emodialisi
- Trattamento con etretinato

DIAGNOSI

Clinica

I segni cutanei aspecifici in corso di prurito cronico includono escoriazioni e croste lineari, lichenificazione, papule e noduli escoriati, fino al quadro della prurigo nodulare. La pru-

rigo nodulare è definita dalla presenza di numerose papule e noduli escoriati, localizzati sulla superficie estensoria degli arti e sul tronco, con esiti iperpigmentati¹⁰. Di seguito saranno riportati alcune caratteristiche cliniche di particolari forme^{7-9, 11-13}.

Prurito neuropatico

Il danno delle terminazioni nervose periferiche è implicato nel prurito ano-genitale secondario a radicolopatia lombo-sacrale e può essere coinvolto nel prurito brachioradiale e nella notalgia parestesica. Il prurito brachioradiale è generalmente localizzato alla superficie dorso-laterale della parte alta del braccio e/o avambraccio, spesso si presenta in soggetti di fototipo chiaro, che vivono in regioni tropicali o sub-tropicali. Il segno della borsa del ghiaccio (regressione del prurito dopo applicazione di una borsa del ghiaccio) è pressoché patognomonico. La notalgia parestesica è una neuropatia sensitiva che coinvolge i nervi spinali a livello della colonna dorsale. I pazienti con notalgia parestesica presentano un'iperpigmentazione caratteristica del dorso, generalmente in regione interscapolare. La meralgia parestesica, una neuropatia da intrappolamento del nervo cutaneo laterale della coscia, può presentarsi con importante riduzione della sensibilità, parestesia e dolore e, più raramente, con vero e proprio prurito nella regione antero-laterale della coscia.

Prurito uremico

Il prurito è presente nel 15-49% dei pazienti con insufficienza renale cronica e nel 50-90% dei pazienti in emodialisi. Il prurito uremico si associa spesso a xerosi cutanea. In oltre 2/3 dei pazienti emodializzati il prurito è generalizzato, mentre nel rimanente terzo è localizzato, prevalentemente al dorso. Nella metà dei pazienti, il prurito si manifesta quotidianamente e può peggiorare sia durante che dopo la dialisi.

Prurito colestatico

Il termine colestasi indica una riduzione del flusso biliare, che può essere dovuto a cause extra-epatiche (generalmente ostruttive) od intra-epatiche (ad esempio colangite sclerosante primitiva, cirrosi biliare primitiva, epatite cronica, tumori maligni, gravidanza), o dall'uso di numerosi farmaci. Fino all'80% dei pazienti con cirrosi biliare primitiva può lamentare prurito.

Prurito nel contesto di infezioni sistemiche

Il prurito può essere un sintomo di infezione cutanea ed extra-cutanea, come anche di infestazione parassitaria intestinale. In particolare, alcune infezioni virali possono avere un ruolo preminente nella genesi del prurito cronico. Il prurito è uno dei sintomi più frequentemente riscontrati nell'infezione da HIV e può anche essere il primo sintomo clinicamente evidente. Questo può essere isolato o associarsi a vari disturbi cutanei tipici dell'infezione da HIV (ad esempio, dermatite seborroica, dermatite atopica, psoriasi, follicolite eosinofila), a terapie anti-retrovirali, neuropatia HIV-correlata od altre patologie sistemiche (linfomi, infezioni, infestazioni). L'eruzione papulare pruriginosa e la prurigo nodulare

sono correlate ad una severa immunodeficienza ($CD4+ < 200$ cellule/ mm^3). Alcuni disturbi cutanei pruriginosi associati all'infezione da HIV migliorano dopo inizio della terapia anti-retrovirale.

È stato descritto che fino al 15% dei pazienti con infezione cronica da HCV lamenta prurito, che può anche in questo caso essere il sintomo di presentazione della malattia. In assenza di colestasi, il prurito può essere un effetto collaterale della terapia antivirale, rilevato in una percentuale variabile fino al 29% dei pazienti trattati con interferone-alfa e ribavirina. Sia l'infezione da HIV che quella da HCV si associano alla prurigo nodulare.

Prurito in corso di neoplasie

Il prurito si osserva in circa il 5-27% dei pazienti affetti da neoplasie solide quali tumore del polmone, colon, mammella, stomaco e prostata. Il prurito neoplastico è di solito generalizzato, ma in alcuni pazienti è localizzato e la sede coincide con quella del tumore: carcinomi della cervice, del colon-retto/sigma e della prostata possono manifestarsi con prurito in regione vulvare, anale o scrotale, rispettivamente. Tumori del cervello o spinali possono manifestarsi rispettivamente con prurito del viso o del naso e prurito a disposizione dermatomera. Il prurito è comune nei pazienti con neoplasie ematologiche. Il 30% dei pazienti con morbo di Hodgkin lamenta prurito, in particolare se affetti dal sottotipo nodulare sclerosante. Il prurito in questi pazienti è considerato un sintomo di classe B e può precedere ogni segno evidenziabile del tumore per un lasso di tempo che può durare fino a 5 anni. Quasi la metà dei pazienti con policitemia vera mostra prurito, sia spontaneo che rapidamente indotto dal contatto con acqua (prurito acquagenico), specialmente se molto calda. In oltre il 20% dei pazienti, il prurito può persistere nonostante un adeguato controllo della malattia di base. Oltre ad una sensazione di vero e proprio prurito il prurito acquagenico è accompagnato da sensazione di puntura o di multipli aghi sotto la pelle, che dura 10-30 minuti dopo il contatto con l'acqua e nella maggior parte dei casi si tratta di un disturbo benigno e transitorio. Il prurito acquagenico, che sembra essere più frequente nei pazienti con policitemia vera con omozigosi $JAK2\ 617V>F$, può essere l'unico segno della malattia sottostante e può comparire anche 3-5 anni prima del vero esordio della malattia. Il prurito acquagenico è stato inoltre descritto in pazienti con leucemia linfoblastica acuta e sindrome mielodisplastica isolata o in associazione a linfomi a cellule T non-Hodgkin. Prurito generalizzato è stato inoltre riportato in pazienti con altre neoplasie ematologiche, come leucemia linfocitica cronica, linfomi non-Hodgkin e mieloma multiplo.

Disordini endocrinologici e carenza di ferro

Ipotiroidismo, ipoparatiroidismo e pseudo-ipoparatiroidismo possono causare prurito senza alterazioni cutanee visibili od anche secondario ad una severa xerosi cutanea. L'associazione tra prurito e diabete è controversa; il diabete mellito scompensato può causare sia prurito vulvare nella donna, sia neuropatia periferica e conseguentemente essere implicato nel prurito neuropatico. La carenza di ferro è un'altra causa ben nota di prurito cronico.

Prurito farmaco-indotto

Il 10-50% dei pazienti che ricevono oppioidi per via endovenosa lamenta prurito, e la percentuale sale al 20-100% dei pazienti se la somministrazione avviene per via epidurale o intraspinale. Numerosi farmaci possono indurre prurito anche in assenza di rash cutaneo e indipendentemente dall'insorgenza di colestasi. L'identificazione del farmaco responsabile è difficile: elementi utili sono la congrua sequenza temporale tra l'inizio dell'assunzione del farmaco e l'esordio del prurito, il miglioramento dopo sospensione della terapia e la recidiva dopo riassunzione della stessa. Nell'anziano il prurito farmaco-indotto è frequente ed è spesso osservato in pazienti in polifarmacoterapia, condizione che più facilmente induce eventi avversi a causa del metabolismo epatico compromesso e/o delle interazioni farmacologiche che si instaurano. Un altro fattore di rischio per il prurito farmaco-indotto, nell'anziano, è la disidratazione.

Principali farmaci causa di prurito senza manifestazioni cutanee ^{9, 14, 15}

GRUPPI FARMACOLOGICI	ESEMPI
Farmaci antipertensivi/vasodilatatori	<ul style="list-style-type: none"> - ACE-inibitori* - Sartani (inibitori dell'angiotensina II) * - Bloccanti beta-adrenergici* - Calcio-antagonisti* - Metildopa - Sildenafil*
Farmaci antiaritmici	<ul style="list-style-type: none"> - Amiodarone*
Anticoagulanti	<ul style="list-style-type: none"> - Ticlopidina* - Eparine frazionate
Farmaci anti-diabetici	<ul style="list-style-type: none"> - Biguanidi* - Derivati della sulfanilurea
Farmaci ipolipemizzanti	<ul style="list-style-type: none"> - Statine
Antibiotici e chemioterapici	<ul style="list-style-type: none"> - Penicilline* - Cefalosporine - Macrolidi* - Carbapenemi* - Monobattami - Chinolonici - Tetraciclina* - Lincosamidi* - Streptogramine - Metronidazolo - Rifampicina - Tiamfenicolo - Cotrimossazolo* - Antimalarici

(continua)

(segue)

Farmaci psicotropi	<ul style="list-style-type: none"> - Antidepressivi triciclici* - Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina - Neurolettici*
Anti-epilettici	<ul style="list-style-type: none"> - Carbamazepina, fosfenitoina, ossicarbazepina, fenitoina, topiramato
Citostatici	<ul style="list-style-type: none"> - Clorambucile - Paclitaxel - Tamoxifene
Citochine, fattori di crescita ed anticorpi monoclonali	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i> (GM-CSF) - Interleuchina 2 - Matuzumab - Lapatinib - Inibitori del recettore per l'<i>epidermal growth factor</i> (EGF)
Espansori del volume plasmatico	<ul style="list-style-type: none"> - Amido idrossietilico
Altri	<ul style="list-style-type: none"> - Agenti anti-tiroidei* - Farmaci anti-infiammatori non steroidei* - Corticosteroidi* - Ormoni sessuali* - Oppioidi - Inibitori della xantina ossidasi

* Responsabili anche di danno epatico colestatico.

Indagini e percorso diagnostico ^{9, 16}

La gestione del prurito accompagnato da manifestazioni cutanee aspecifiche può essere difficile, impegnativa in termini di tempo e frustrante tanto per il paziente, quanto per il medico. È necessario un approccio "step-by-step", preceduto da un'accurata anamnesi ed un minuzioso esame clinico evitando l'esecuzione "a tappeto" di esami di laboratorio, spesso inutili e costosi.

In primo luogo devono essere indagate le caratteristiche del prurito (timing di comparsa, localizzazione, severità, fattori aggravanti ed attenuanti) e si dovrebbe procedere ad un esame obiettivo generale al fine di rilevare eventuali cause sistemiche di prurito.

L'esame obiettivo dermatologico potrà rilevare la presenza di un'eventuale malattia cutanea possibile causa di prurito, di dermografismo, esiti di grattamento e xerosi cutanea.

Nell'anamnesi si dovrà porre particolare attenzione ai farmaci, ai viaggi eventualmente effettuati (per escludere infezioni endemiche), ai contatti con fattori ambientali irritanti o sostanze sensibilizzanti, allo stile di vita (dieta, abuso di sostanze, attività lavorativa, hobby, ecc.), ai concomitanti sintomi extracutanei, ad eventuali precedenti ospedalizzazioni o uso recente di espansori del volume plasmatici quali l'amido idrossietilico. Si dovrebbero inoltre indagare le condizioni psicologiche e la personalità del paziente.

Dati anamnestici da indagare con attenzione

ITEM	ESEMPIO E/O COMMENTI
Storia familiare o personale di malattie cutanee ed extracutanee	Atopia, reazioni da ipersensibilità, patologie sistemiche
Uso di farmaci attuale e pregresso	
Procedure chirurgiche e recenti ospedalizzazioni	Espansori del volume plasmatico (amido idrossietilico)
Viaggi	Infezioni o infestazioni endemiche in particolari aree geografiche
Attività lavorative e di svago	Esposizione a sostanze irritanti o sensibilizzanti, fibre di vetro, lana di roccia, agenti biologici, ecc.
Stile di vita ed abitudini personali	Alimentazione, fumo di tabacco, consumo di alcol, abuso di farmaci e tossicodipendenza, abitudini sessuali, ambiente di vita e di lavoro, ecc.
Danni alla spina dorsale	Artriti, traumi o microtraumi ripetitivi cronici (nel sospetto di un prurito neuropatico)
Condizioni psicologiche ed eventuali malattie psichiatriche	
<p>Recente insorgenza di altri sintomi o segni clinici extracutanee, tra cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bruciore, dolore, sensazione di puntura, formicolio, parestesia, ipo-iperestesia, insensibilità, debolezza muscolare, crampi - deficit motori - sudorazioni notturne, febbre, perdita di peso inspiegata - perdita di peso - astenia - nausea, anoressia, malessere, astenia - flushing e diarrea 	<p>Condizioni patologiche da sospettare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neuropatia sensitiva o sensitivo-motoria (danno neuro-anatomico) - lesioni cerebrali - linfoma di Hodgkin - neoplasie di varia origine, infezione da HIV, malassorbimento, ipertiroidismo - neoplasie, infezione da HIV o anemia - colestasi - sindrome da carcinoide

Da Cassano et al., 2010, mod. ⁹

Le indagini laboratoristiche iniziali comprendono: emocromo con formula leucocitaria, valutazione della funzionalità epatica e renale, lattico-deidrogenasi, glicemia, sideremia, ferritinemia, funzionalità tiroidea, velocità di eritrosedimentazione (VES), elettroforesi sieroproteica ed esame urine.

Sulla base degli elementi clinici e dell'anamnesi potranno essere prescritte inoltre una radiografia del torace, un'ecografia dell'addome, la ricerca nelle feci di sangue occulto, uova o parassiti, ed eventuali altri esami. I marcatori tumorali sierici non sono uno strumento adeguato per rilevare una neoplasia occulta, con l'eccezione dell'antigene prostatico specifico ¹⁷.

Se si sospetta un'intolleranza ad un determinato cibo o ad un additivo alimentare, è indicata la dieta di eliminazione seguita dal test di scatenamento orale con l'additivo alimentare o l'alimento incriminato, ma questa procedura si rivela di difficile attuazione nella pratica clinica.

GESTIONE TERAPEUTICA

Considerazioni generali ^{9, 16}

Essenziali sono la rimozione dell'agente causale, quando possibile, ed il corretto trattamento della sottostante malattia.

Norme generali, utili in tutti i casi sono: uso di emollienti e di detergenti non aggressivi (in particolar modo negli anziani), umidificazione degli ambienti chiusi, prevenzione dell'eccessiva sudorazione ed evitamento di bagni caldi, saponi e tessuti irritanti. L'uso improprio di corticosteroidi topici per periodi prolungati e farmaci potenzialmente sensibilizzanti, come anestetici ed antistaminici topici, deve essere evitato.

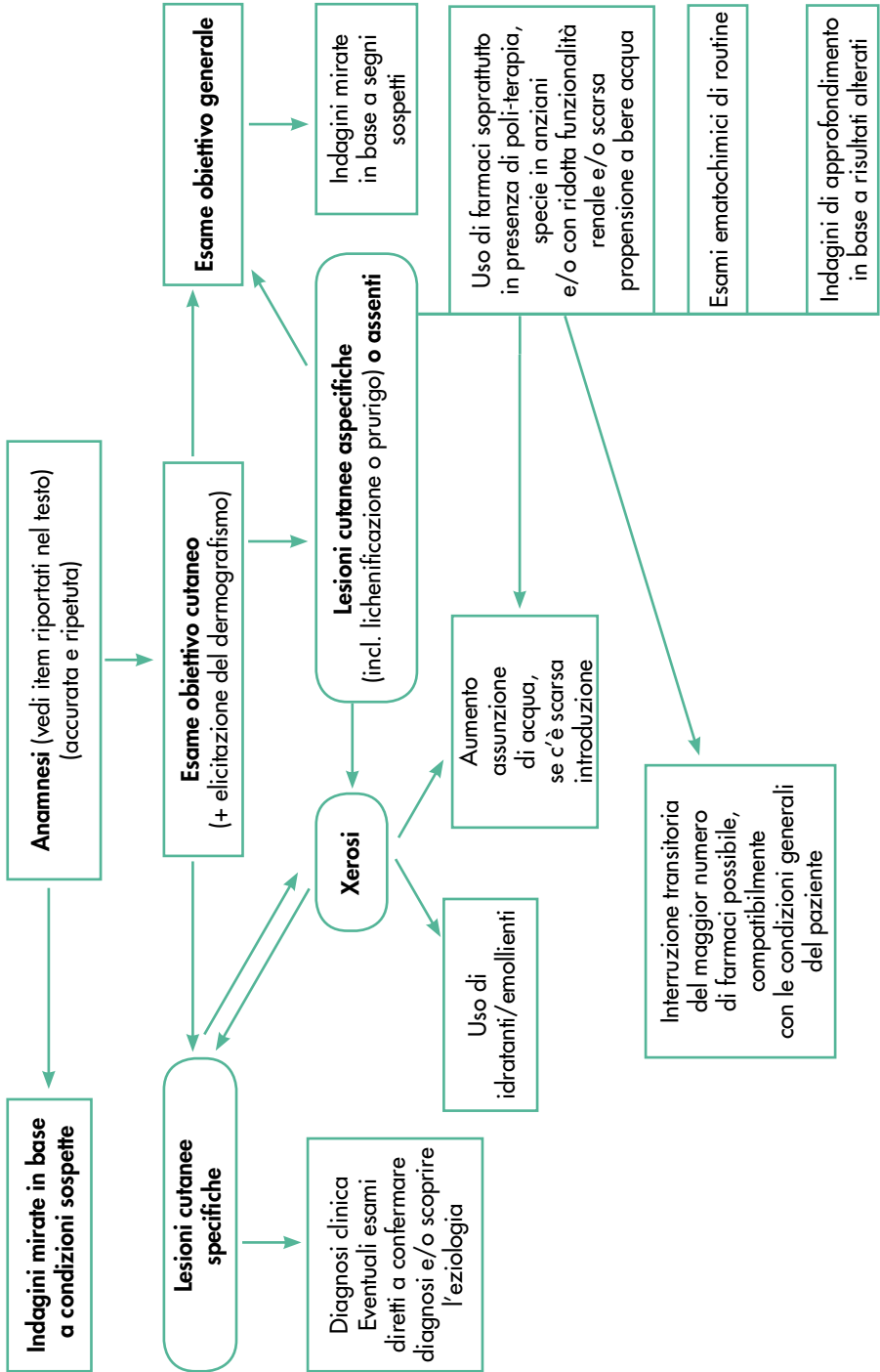
Blocco dell'elicitazione del prurito a livello cutaneo

La gestione del prurito di origine dermatologica deve mirare al trattamento della specifica patologia cutanea che ne è la causa, o delle alterazioni cutanee presenti. I singoli episodi di prurito incoercibile possono essere controllati con impacchi di soluzione fisiologica a bassa temperatura e con corticosteroidi topici. Topici antipruriginosi come canfora, mentolo, bagni con avena, amido di riso e polidocanolo sono comunemente usati, ma non sono disponibili prove della loro efficacia basate su studi randomizzati controllati (RCT). L'uso degli antistaminici in ogni condizione accompagnata da prurito è frequente; in ogni modo, con l'eccezione dell'orticaria e della mastocitosi, il ruolo di tali farmaci nella gestione di altre patologie pruriginose è ancora controverso ¹⁸. L'effetto anti-pruriginoso degli antistaminici anti-H1 non sedativi, in monoterapia od in associazione, ad alti dosaggi è stato recentemente dimostrato in uno studio retrospettivo ¹⁹. La fototerapia UVB possiede una valida attività antinfiammatoria ed antipruriginosa a livello cutaneo, priva degli effetti collaterali dei trattamenti sistemici. Alcune condizioni cliniche pruriginose (ad esempio neuralgia parestesica, prurigo nodulare, prurito aquagenico ma anche prurito uremico) possono rispondere alla capsaicina topica ^{7, 9, 10}. La talidomide (farmaco di uso esclusivo ospedaliero) può rivelarsi utile nel trattamento della prurigo nodulare, della prurigo attinica, come anche del prurito uremico, ma presenta un profilo di sicurezza sfavorevole ^{7, 9, 10}. Approcci innovativi al prurito d'origine dermatologica, che richiedono ulteriori valutazioni, sono gli antagonisti dei recettori istaminici H4, gli antagonisti dei recettori per gli oppioidi in formulazione topica e gli agonisti dei recettori per i cannabinoidi, alcuni dei quali presenti in alcune formulazioni topiche ⁹.

Per quanto riguarda più in particolare la prurigo nodulare, la fototerapia (UVB o PUVA) si è dimostrata efficace e sicura in un RCT, mentre l'efficacia d'altre terapie (emollienti, corticosteroidi, capsaicina topica, tacrolimus topico, ciclosporina, talidomide, naltrexone,

Work-up nel prurito cronico: algoritmo

Prurito cronico persistente (e/o refrattario a trattamento sintomatico "generico")



antidepressivi e retinoidi orali) non è stata validata, a tutt'oggi, in RCT^{9,10}. La combinazione e/o rotazione di differenti trattamenti sembra dare buoni risultati nel medio-lungo periodo.

Sedativi centrali del prurito

Gabapentin, carbamazepina e derivati, comunemente usati come antiepilettici, sono efficaci nel bloccare la trasmissione nervosa afferente del prurito e perciò possono rivelarsi utili nel prurito neuropatico, nel prurito uremico ed altri disturbi pruriginosi^{7,9}. Rispetto al gabapentin, il pregabalin è caratterizzato da un più rapido tempo di risposta, ma non sono disponibili evidenze basate su RCT. Gli antagonisti dei recettori per gli oppioidi hanno un impatto importante sulla componente neurogenica del prurito inibendone la trasmissione. Antagonisti dei recettori per gli oppioidi somministrati per via sistemica hanno mostrato un effetto antipruriginoso non solo nel prurito di origine epatica, ma anche in quello indotto da espansori del volume plasmatici come l'amido idrossietilico e in altre patologie cutanee pruriginose, come la dermatite atopica, i linfomi cutanei e la prurigo nodulare²⁰. Tuttavia gli effetti collaterali ed i costi elevati portano a considerare questi farmaci un trattamento di seconda linea nel prurito cronico. Gli antidepressivi influenzano direttamente la percezione centrale del prurito con meccanismi ad oggi ignoti. Si è ipotizzato che essi interferiscano con il re-uptake dei neurotrasmettitori, come serotonina e noradrenalina, e quindi riducano la percezione del prurito. Gli antidepressivi triciclici (ad esempio amitriptilina, clomipramina, doxepina) e tetraciclici (come la mirtazapina) sono utilizzati con un certo successo nel prurito cronico e nella prurigo nodulare. Doxepina e mirtazapina hanno anche un effetto antistaminico anti-H1. La paroxetina, inibitore selettivo del re-uptake della serotonina, ha dimostrato un effetto antipruriginoso nella policitemia vera, nel prurito psicogeno, paraneoplastico ed idiopatico in un piccolo RCT²¹. Un recente studio in aperto sostiene l'utilità e buona tollerabilità sia della paroxetina che della fluvoxamina in pazienti con prurito cronico²². La paroxetina può dare dipendenza e causare una serie di effetti collaterali cutanei e non, richiedendo quindi un adeguato follow-up del paziente.

Un elenco delle più frequenti terapie sistemiche, oltre agli antistaminici, usate nel prurito è riportato qui di seguito.

Principali terapie sistemiche del prurito diverse dagli antistaminici^{7-10, 21, 23-25}

FARMACO	DOSE	INDICAZIONE
Gabapentin	300-1800 mg/die PO; nei dializzati, 100-300 mg PO dopo ogni seduta dialitica possono essere sufficienti	Prurito neuropatico Prurito uremico*
Mirtazapina	15- 45 mg/die PO	Prurito generalizzato
Naloxone	0,2 microg/kg/min in infusione EV al giorno preceduti da un bolo di 0,4 mg EV nelle 24 h	Prurito colestatico*

(continua)

(segue)

Naltrexone	1° giorno 25 mg PO bid, poi 50 mg/die PO	Prurito colestatico
Paroxetina	20 mg/die PO	Prurito neoplastico* Altre forme di prurito
Talidomide	100 -200 mg/die PO	Prurigo nodulare Prurito uremico*
Fototerapia	Dosaggio variabile	Prurigo nodulare* Prurito uremico*
Fluvoxamina	25 mg/die PO per 3 giorni poi 50-100 mg/die PO	Varie forme di prurito

* Disponibili studi randomizzati e controllati (RCT); PO, per os; EV, endovena; bid, 2 volte al giorno.
Da Cassano et al., 2010, mod. ⁹

Infine vengono brevemente riportati alcuni suggerimenti e le evidenze disponibili sulla gestione del prurito uremico e di quello correlato a colestasi.

Gestione del paziente con prurito uremico ^{7, 9, 23, 25}

MISURE GENERALI

- Uso regolare di emollienti (anche in assenza di prurito)
- Ridurre la temperatura ambientale; umidificazione dell'aria; uso di indumenti non aderenti in cotone
- Miglioramento dell'efficacia della metodica di dialisi
- Antistaminici con azione sedativa (cetirizina, idrossizina)*
- Correzione delle alterazioni del metabolismo calcio-fosforo
- La paratiroidectomia può essere considerata in caso di iperparatiroidismo secondario

TRATTAMENTI TOPICI NEL PRURITO LOCALIZZATO MODERATO

- Capsaicina*

FOTOTERAPIA UVB

- Trattamento di scelta nel prurito uremico moderato-severo (UVB a banda larga più efficaci rispetto ad UVB a banda stretta)
- Disagevole per il paziente dializzato, che deve sottoporsi alle sedute di fototerapia in aggiunta alle sessioni di dialisi

APPROCCI SISTEMICI NEL PRURITO GENERALIZZATO

- Talidomide (uso ospedaliero esclusivo)*
- Gabapentin*
- Nalfurafina (non disponibile in Italia)*

* Comunemente utilizzati, non disponibili trial randomizzati controllati con placebo; * Efficacia dimostrata in trial randomizzati controllati con placebo.

Trattamenti nel prurito associato a colestasi^{8, 9, 24}

TRATTAMENTI MEDICI DI PRIMA SCELTA* (FARMACO – DOSAGGIO)

- Naloxone – 0,2 microg/kg/min in infusione EV preceduto da 0,4 mg in bolo
- Naltrexone – 1° giorno 25 mg PO bid, successivamente 50 mg/die PO
- Rifampicina – 300-600 mg/die PO
- Colestiramina – 4-16 g/die PO
- Fenobarbital – 2-5 mg/kg/die PO

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'OSTRUZIONE BILIARE QUANDO INDICATO

- Ad esempio, apposizione di stent o rimozione dei calcoli biliari

ALTRI APPROCCI**

- Agenti antiolestatici: S-adenosilmetionina; acido ursodesossilico (non efficace nel prurito associato alla cirrosi biliare primitiva; apparentemente efficace e sicuro nella colestasi gravidica)
- Cannabinoidi (dronabinolo)
- Antidepressivi: sertralina
- Fototerapia UVB
- Altri: anestetici (propofol, lignocaina); antiossidanti; androgeni (danazolo)
- Procedure invasive in pazienti resistenti a terapie mediche (casistica limitata)
- Drenaggio nasobiliare o drenaggio parziale esterno della bile; diversione ileale; emodialisi; plasmaferesi; dialisi extracorporea

* Efficace in trial randomizzati controllati (RCT); ** Solo studi in aperto o RCT su casistiche limitate.
EV: endovena; PO: per os; bid: 2 volte al giorno.

Bibliografia

- ¹ Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. *Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch*. Acta Derm Venereol 2007;87:291-4 [Position paper].
- ² Weisshaar E, Dalgard F. *Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity*. Acta Derm Venereol 2009;89:339-50 [Review].
- ³ Paus R, Schmelz M, Bíró T, et al. *Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy*. J Clin Invest 2006;116:1174-85 [Review].
- ⁴ Boulais N, Misery L. *The epidermis: a sensory tissue*. Eur J Dermatol 2008;18:119-27 [Review].
- ⁵ Ständer S, Schmelz M. *Chronic itch and pain-similarities and differences*. Eur J Pain 2006;10:473-8 [Review].
- ⁶ Yosipovitch G, Ishiiji Y, Patel TS, et al. *The brain processing of scratching*. J Invest Dermatol 2008;128:1806-11 [Review].
- ⁷ Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. *Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment*. Drugs 2009;69:251-63 [Review].

- 8 Bergasa NV. *Update on the treatment of the pruritus of cholestasis*. Clin Liver Dis 2008;12:219-34 [Review].
- 9 Cassano N, Tessari G, Vena GA, et al. *Chronic pruritus without skin diseases: an update on physiopathology, diagnosis and therapy*. Am J Clin Dermatol 2010;11:399-411 [Review].
- 10 Lee MR, Shumack S. *Prurigo nodularis: a review*. Australas J Dermatol 2005;46:211-8 [Review].
- 11 Wallengren J. *Brachioradial pruritus: a recurrent solar dermatopathy*. J Am Acad Dermatol 1998;39:803-6 [Review].
- 12 Grossman MG, Ducey SA, Nadler SS. *Meralgia paresthetica: diagnosis and treatment*. J Am Acad Orthop Surg 2001;9:336-44 [Review].
- 13 Lidstone V, Thorns A. *Pruritus in cancer patients*. Cancer Treat Rev 2001;27:305-12 [Review].
- 14 Litt JZ. *Litt's drug eruption reference manual*. 13th edn. London: Taylor & Francis 2006.
- 15 Chitturi S, Farrell GC. *Drug-induced cholestasis*. Semin Gastrointest Dis 2001;12:113-24 [Review].
- 16 Moses S. *Pruritus*. Am Fam Physician 2003;68:1135-42 [Review].
- 17 Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, et al. *Serum tumor markers*. Am Fam Physician 2003;68:1075-82 [Review].
- 18 O'Donoghue M, Tharp MD. *Antihistamines and their role as antipruritics*. Dermatol Ther 2005;18:333-40 [Review].
- 19 Schulz S, Metz M, Siepmann D, et al. *Antipruritische Wirksamkeit einer hoch dosierten Antihistaminikatherapie. Ergebnisse einer retrospektiv analysierten Fallserie*. Hautarzt 2009;60:564-8 [Studio retrospettivo].
- 20 Brune A, Metz D, Luger TA, et al. *Antipruritische Therapie mit dem oralen Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon. Offene, nicht placebokontrollierte Anwendung bei 133 Patienten*. Hautarzt 2004;55:1130-6 [Studio in aperto].
- 21 Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, et al. *Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial*. J Pain Symptom Manage 2003;26:1105-12 [Studio randomizzato controllato].
- 22 Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, et al. *Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study*. Acta Derm Venereol 2009;89:45-51 [Studio in aperto].
- 23 Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, et al. *Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial*. Nephrol Dial Transplant 2004;19:3137-9 [Studio randomizzato controllato].
- 24 Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. *The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus*. Am J Gastroenterol 2007;102:1528-36 [Review].
- 25 Silva SR, Viana PC, Lugon NV, et al. *Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial*. Nephron 1994;67:270-3 [Studio randomizzato controllato].

Orticaria

G.A. Vena, N. Cassano, P.D. Pigatto, O. De Pità, R. Gallo, R.H. Valsecchi, C. Foti, M. Caproni, C. De Simone, G. Girolomoni

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI

Malattia infiammatoria di cute e mucose caratterizzata dalla presenza di pomfi e/o angioedema (sindrome orticaria-angioedema).

Classificazione ^{1,2}

		FATTORI ELICITANTI	
Spontanea	Acuta	– Durata < 6 settimane	– Di vario tipo (ma fattori diversi da quelli dell'orticaria inducibile)
	Cronica	– Durata > 6 settimane (con almeno 3 episodi a settimana)	– Di vario tipo (ma fattori diversi da quelli dell'orticaria inducibile) – Frequentemente idiopatica
Inducibile	Fisica	– Da freddo acquisita – Da caldo localizzata – Ritardata da pressione – Dermografica – Solare – Da vibrazioni	– Freddo – Caldo – Pressione (statica verticale) – Stimoli meccanici frizionali – Luce solare (radiazioni UV e visibile) – Stimoli meccanici vibratorii
	Altre forme	– Acquagenica – Colinergica – Da contatto – Da sforzo	– Acqua – Aumento della temperatura corporea – Contatto della cute con sostanze orticariogene – Esercizio fisico da solo o in associazione a pasti generici o alimenti specifici

In accordo con le linee guida condivise dalle Società *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), *Global Allergy and Asthma European Network* (GAALEN), *European Dermatology Forum* (EDF) e *World Asthma Organization* (WAO) ¹, si raccomanda l'adozione della suddetta classificazione non solo per scopi scientifici ma anche nella pratica clinica.

Più in particolare, tenendo conto della modalità classificativa corrente, non vanno incluse

in questo gruppo, ma vanno considerate come malattie distinte dalla sindrome orticaria-angioedema, le seguenti forme:

- orticaria vasculitica (corrispondente ad una vasculite leucocitoclastica);
- orticaria pigmentosa (corrispondente ad una forma di mastocitosi cutanea);
- orticaria papulosa (sostanzialmente riconducibile ad una reazione cutanea da puntura d'insetto);
- orticaria da freddo familiare (causata da una mutazione del gene CIAS-1 della criopirina ed inclusa nelle sindromi autoinfiammatorie familiari);
- angioedema non istamino-mediato (come, ad esempio, quello da ACE-inibitore o quello da deficit acquisito o ereditario di C1-inibitore).

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

Circa il 10-25% della popolazione generale presenta almeno un episodio di orticaria nell'arco della vita. Circa l'11% dei soggetti che affinisce ad ambulatori medici può aver sofferto di orticaria, mentre tra i pazienti con malattie dermatologiche essa incide per circa il 2%.

Gli episodi di orticaria acuta, isolati o recidivanti, sono molto più frequenti delle forme croniche e fisiche.

L'orticaria cronica colpisce circa lo 0,1-3% della popolazione nell'arco della propria vita.

Età più colpite

Meno frequente nelle epoche estreme della vita, l'orticaria, acuta o cronica, sembra avere un picco d'incidenza tra i 20 ed i 60 anni.

Sesso

Non esiste una predilezione particolare per uno dei due sessi, pur essendo l'orticaria cronica più frequente nelle donne.

Decorso e prognosi

L'orticaria acuta ha per definizione una durata limitata (inferiore a sei settimane). La possibilità di recidiva e/o cronicizzazione varia in dipendenza dall'esposizione ai fattori causali/scatenanti nelle forme ad eziologia nota. Il decorso è cronico ed imprevedibile nelle forme ad eziologia sconosciuta, incluse le forme fisiche.

Eziopatogenesi e comorbidità³⁻⁵

Le possibili cause di orticaria sono numerose (alimenti, farmaci, agenti infettivi, inalanti, ecc.) e sono più facilmente identificabili nell'orticaria acuta. Nel determinismo della sindrome orticaria-angioedema, l'attivazione e degranolazione dei mastociti, indotte da diversi meccanismi immunologici (ipersensibilità di I tipo, autoimmunità) e non-immunologici/pseu-

doallergici (ad esempio, istamino-liberazione diretta), giocano un ruolo di primo piano. L'istamina è la sostanza più importante nell'induzione di pomfi e prurito, ma altri mediatori (prostaglandine, leucotrieni, citochine, neuropeptidi, ecc.) possono avere un ruolo accessorio più o meno rilevante.

Talvolta, l'orticaria può essere l'epifenomeno di patologie di varia natura, soprattutto infettiva o autoimmune. Più in particolare:

- le infezioni, soprattutto a carico delle prime vie respiratorie e del tratto gastrointestinale, di origine virale e batterica, sono spesso associate ad orticaria acuta, soprattutto nel bambino;
- foci infettivi cronici (ad esempio, faringotonsillari, focolai dentari e dei seni paranasali, e l'infezione da *Helicobacter pylori*) sono inclusi tra le possibili condizioni associate ad orticaria cronica;
- le infezioni possono avere un ruolo anche in alcune forme di orticaria fisica, come quella dermatografica e l'orticaria da freddo;
- le infestazioni da parassiti sono una causa possibile, ma poco frequente, di orticaria nei Paesi occidentali. *Anisakis simplex* è un nematode che può causare orticaria in soggetti sensibilizzati che consumano pesce crudo contaminato dalle larve del parassita;
- la frequenza di autoimmunità tiroidea, in presenza o meno di distiroidismo, appare significativamente aumentata nei pazienti con orticaria cronica. Gli anticorpi anti-tiroide potrebbero tuttavia essere un epifenomeno privo di specificità;
- frequente risulta l'associazione tra orticaria cronica spontanea ed alcune orticarie fisiche (dermatografica, da freddo o da pressione) come anche l'associazione tra diverse orticarie fisiche.

DIAGNOSI

Clinica

Lesioni elementari, loro evoluzione e distribuzione

La diagnosi clinica della sindrome orticaria-angioedema si basa sulla presenza di pomfi, angioedema e prurito.

I pomfi sono rilievi circoscritti della cute quasi sempre sormontati e/o circondati da eritema più o meno marcato. Durano in genere alcune ore, con risoluzione spontanea, senza esiti, e sempre entro 24 ore.

I pomfi possono:

- interessare qualsiasi sede corporea;
- essere in numero e dimensioni variabili;
- avere diversa morfologia: anulare, ovalare, serpigginosa, bizzarra, ecc. Pomfi di forma lineare sono espressione di dermatografismo, mentre l'orticaria colinergica si caratterizza per la presenza di pomfi di pochi millimetri di diametro (delle dimensioni di una testa di spillo) diffusi ed, almeno inizialmente, isolati. Piccoli pomfi follicolari si riscontrano

nell'orticaria acquagenica. Nell'orticaria da pressione le lesioni sono particolarmente profonde e possono essere sormontate da cute con aspetto a buccia d'arancia.

Nelle orticarie fisiche, nell'orticaria acquagenica ed in quella da contatto, la sede delle lesioni corrisponde all'area di applicazione dello stimolo. Il tempo di latenza dopo l'esposizione allo stimolo fisico-ambientale in quasi tutte queste forme è pressoché immediato (entro pochi minuti) ed i singoli episodi hanno in genere una durata di 30-60 minuti, se si interrompe l'esposizione allo stimolo. Fa eccezione l'orticaria da pressione, nella quale le lesioni insorgono in maniera ritardata (il periodo di latenza medio è di circa 4-8 ore), e persistono per parecchie ore (in media, 22-38 ore).

Dopo risoluzione del pomfo, è possibile nei bambini osservare esiti lievemente ipercromici legati a modesto stravaso ematico. Lesioni atipiche eccezionali, che comunque si osservano quasi esclusivamente nei bambini molto piccoli, sono quelle vescico-bollose ed emorragiche; quest'ultime tendono a localizzarsi a livello delle estremità.

L'angioedema ha la stessa genesi del pomfo, da cui si distingue per la localizzazione nel derma profondo, nel sottocute o nella sottomucosa. Rispetto al pomfo, è caratterizzato da:

- edema più profondo e marcato;
- esordio spesso improvviso;
- tendenza ad una durata più prolungata, potendo persistere anche fino a 72 ore;
- frequente coinvolgimento delle mucose.

Sintomatologia associata

I pomfi sono associati a prurito in genere intenso. L'angioedema (come anche le lesioni dell'orticaria da pressione) si può associare a parestesie, sensazione di tensione locale, dolore, sintomatologia simil-pruriginosa piuttosto che vero prurito.

Il coinvolgimento delle mucose da parte dell'angioedema può provocare un corteo di possibili sintomi extracutanei di variabile gravità ⁶.

LOCALIZZAZIONE DELL'ANGIOEDEMA	POSSIBILI SINTOMI
<ul style="list-style-type: none"> - Cavo orale - Rinofaringe - Esofago - Faringe - Laringe - Tratto gastroenterico - Cavità pleurica - Sistema nervoso centrale - Nervo ottico - Vescica 	<ul style="list-style-type: none"> - Disfagia, disturbi del linguaggio - Rinorrea - Disfagia - Disfagia, raucedine - Disfagia, disfonia, stridore, asfissia - Dolori addominali, vomito, diarrea - Tosse, algie toraciche - Cefalea, emiparesi, afasia, convulsioni - Amaurosi, edema papillare - Ematuria

L'anafilassi è una grave reazione acuta allergica (IgE-mediata) con sintomi cutanei e sistemici per iniezione, ingestione o più raramente per contatto (latice) con l'antigene. La

sindrome conclamata consiste in orticaria, angioedema, broncospasmo ed ipotensione (fino allo shock).

I criteri clinici per la diagnosi di anafilassi sono stati recentemente revisionati ⁷.

L'anafilassi è altamente probabile quando *uno* dei seguenti 3 criteri è presente:

1. insorgenza acuta di una reazione (minuti o diverse ore) con coinvolgimento di cute, mucose o entrambe (per esempio, pomfi generalizzati, prurito, *flushing*, angioedema di labbra-lingua-ugola) e almeno *uno* dei seguenti:
 - a. compromissione respiratoria (ad esempio, dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione di PEF – *peak expiratory flow* –, ipossiemia);
 - b. riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati (ad esempio, ipotonia o collasso, sincope, incontinenza);
2. due o più dei seguenti segni che si sviluppano rapidamente dopo esposizione a un potenziale allergene (minuti o diverse ore):
 - a. coinvolgimento di cute e/o mucose (ad esempio, pomfi generalizzati, prurito, *flushing*, angioedema di labbra-lingua-ugola);
 - b. compromissione respiratoria (ad esempio, dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione di PEF, ipossiemia);
 - c. riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati (ad esempio, ipotonia o collasso, sincope, incontinenza);
 - d. sintomi gastrointestinali persistenti (ad esempio, algie addominali crampiformi, vomito)
3. riduzione della pressione arteriosa dopo esposizione ad un allergene noto (minuti o diverse ore):
 - a. bambini: bassa pressione sistolica (specificata per età) o riduzione > 30% della pressione sistolica*;
 - b. adulti: pressione sistolica < 90 mmHg o riduzione > 30% rispetto al valore basale del paziente.

Indagini

La diagnosi clinico-morfologica dell'orticaria è in genere semplice. Molto complessa è invece la diagnosi eziologica, considerando la molteplicità dei possibili fattori eziopatogenetici e la difficoltà di individuazione degli agenti scatenanti, soprattutto nelle forme croniche.

In accordo con le linee guida ed opinioni di esperti, si sottolinea l'importanza cruciale dell'anamnesi nell'iter diagnostico dell'orticaria ^{1, 2}.

Nell'ambito dei rilievi anamnestici, gli aspetti che devono essere oggetto di indagine approfondita possono essere riassunti come segue ¹:

* Una pressione arteriosa sistolica bassa per i bambini è definita come segue: < 70 mmHg da 1 mese ad 1 anno di età, meno di (70 mmHg + [2 × anni]) da 1 a 10 anni, e < 90 mmHg da 11 a 17 anni.

- esordio; frequenza e durata dei pomfi;
- variazione delle manifestazioni nell'arco della giornata;
- forma, dimensioni e distribuzione dei pomfi;
- presenza di angioedema;
- sintomatologia soggettiva (prurito, dolore o altri sintomi extracutanei associati);
- storia familiare di orticaria e di atopia;
- storia di allergie, infezioni, malattie psichiatriche e psicosomatiche;
- malattie internistiche pregresse o in atto;
- impianto di protesi chirurgiche e eventi avversi durante procedure chirurgiche;
- correlazione con esposizione a fattori fisico-ambientali o esercizio fisico;
- uso di farmaci;
- alimenti ingeriti e correlazione con i pasti;
- fumo;
- attività lavorativa;
- *hobbies*;
- reazioni a punture di insetti;
- comparsa dei sintomi durante il fine-settimana, vacanze o viaggi all'estero;
- correlazione con ciclo mestruale;
- risposta a precedenti terapie attive;
- stress;
- qualità della vita.

L'anamnesi va ripetuta pazientemente in step successivi.

Strategie utili per facilitare la raccolta delle notizie anamnestiche sono la somministrazione di questionari con domande specifiche (comprendenti, ad esempio, gli *items* elencati sopra) e la compilazione di un diario in cui il paziente può annotare le situazioni precedenti ogni episodio di orticaria (ingestione di alimenti o bevande, assunzione di farmaci, esecuzione di sforzi fisici, esposizione a particolari stimoli ambientali, ecc.) e le caratteristiche del singolo episodio (orario di comparsa, distribuzione delle lesioni, ecc.)⁶.

L'anamnesi è inoltre essenziale per guidare l'esecuzione degli esami di laboratorio. In riferimento all'orticaria cronica, in cui il riconoscimento della causa, qualora presente, è estremamente difficile, sulla base dei risultati di studi prospettici, di revisioni sistematiche e di raccomandazioni da parte di esperti^{1, 2, 8, 9}, è sconsigliata l'esecuzione routinaria di indagini di laboratorio o strumentali ad ampio spettro, in quanto non aumenta in maniera significativa le probabilità di identificazione di una causa. Gli esami pertanto devono essere condotti in maniera mirata sulla base della storia clinica del paziente.

L'esame obiettivo, volto a valutare la presenza dei pomfi, quando presenti, e di altri segni associati, deve includere l'elicitazione del dermografismo¹.

Le linee guida europee raccomandano l'esecuzione dei seguenti test diagnostici a seconda delle diverse forme sospettate¹.

FORMA	INDAGINI DI PRIMO LIVELLO (RACCOMANDATE)	INDAGINI DI SECONDO LIVELLO (CONSIGLIATE)
Spontanea acuta	Nessuna (se non suggerita dall'anamnesi)	Nessuna (se non suggerita dall'anamnesi)
Spontanea cronica	Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, indici di flogosi (VES, PCR) al fine di escludere malattie sistemiche rilevanti Omissione di farmaci sospetti (ad esempio, FANS)	In base alla causa sospetta: – indagini mirate ad escludere infezioni, allergie e/o autoimmunità – ormoni tiroidei – test per orticaria fisica – dieta priva di pseudoallergeni per almeno 3 settimane – dosaggio di triptasi – test cutaneo con siero autologo – biopsia da cute lesionale
Orticaria fisica	Test di provocazione con stimolo specifico (vedi tabella pag. 107)	Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e indici di flogosi in caso di dermatografismo sintomatico ed orticaria da freddo. In quest'ultima anche dosaggio di crioglobuline, criofibrinogeno ed esclusione di infezioni In orticaria solare, test per escludere altre fotodermatosi
Altre forme	Orticaria acquagenica: applicazione di garze imbevute di acqua potabile, a temperatura di 35-36°C, su torace, su spalla, braccia o avambraccio, per circa 20 min. Orticaria colinergica (vedi tabella pag. 107) Orticaria da contatto: <i>prick/patch test</i> (lettura a 20 min.) Orticaria-anafilassi da sforzo (test con esercizio fisico con o senza alimenti – da attuare con cautela; <i>prick test</i> nelle forme da alimenti specifici)	

VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C reattiva; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

In pazienti con angioedema isolato, in assenza di pomfi, utile è il dosaggio di C4 e la valutazione qualitativa e quantitativa di C1-inibitore.

Per quanto riguarda la biopsia, l'istologia della cute lesionale nell'orticaria cronica ed in altri sottotipi di orticaria mostra segni generici di infiammazione ed aspetti non specifici e pertanto non è di ausilio a scopo diagnostico. Tuttavia, nei casi in cui si voglia escludere un'orticaria vasculitica, l'esame istologico è fondamentale, dimostrando aspetti patognomici di vasculite leucocitoclastica in quest'ultimo caso. Il sospetto clinico di orticaria vasculitica è suggerito dalla presenza di lesioni papulose persistenti per oltre 24 ore, spesso con nuance purpurica-emorragica, che lasciano esiti ipercromici.

Il test cutaneo con siero autologo (TCSA) ha un ruolo di *screening*, suggerendo la presenza di sostanze circolanti capaci di indurre istamino-liberazione, non necessariamente

di natura autoanticorpale. Quindi la positività del TCSA indica un'orticaria autoreattiva e non è sinonimo di orticaria autoimmune. La presenza di autoanticorpi funzionali può essere testimoniata dal test di istamino-liberazione *in vitro* dai basofili, che non è ancora standardizzato né disponibile in commercio e pertanto utilizzabile soltanto a scopo di ricerca in alcuni laboratori ¹⁰.

Alcuni dati indicano l'associazione tra positività al TCSA e maggiore frequenza di aplotipo HLA-DR4, di tiroidopatie autoimmuni e maggiore durata dell'orticaria cronica con minore risposta alla terapia standard antistaminica ¹¹. Malgrado vi siano tuttora enormi controversie sul significato e la rilevanza del TCSA, esso viene utilizzato spesso in centri specialistici a scopo di screening e di ricerca.

Onde evitare *bias* metodologici la procedura per l'esecuzione del TCSA è stata recentemente standardizzata ¹¹, come segue:

1. raccogliere il sangue venoso del paziente in provette di vetro sterili senza additivi;
2. lasciare coagulare il sangue a temperatura ambiente per 30 minuti; quindi centrifugare a 450-500 giri per 10 minuti;
3. disinfettare la cute della superficie volare dell'avambraccio del paziente con antisettico;
4. effettuare iniezione intradermica (con siringa sterile con ago 27G, distanziando le sedi del test di 3-5 cm l'una dall'altra) di 0,05 ml di soluzione fisiologica (SF), come controllo negativo, *prick test* con 10 mg/ml di soluzione di istamina oppure iniezione intradermica di 0,05 ml di istamina 0,5-1 mcg, come controllo positivo, e iniezione intradermica di 0,05 ml del siero non diluito;
5. aspettare 30 minuti;
6. calcolare la media dei diametri perpendicolari massimi della reazione eritemato-edematosa al TCSA e alla SF;

il TCSA è positivo se la differenza tra la dimensione media del pomfo del TCSA e quella media del pomfo con SF è superiore o uguale a 1,5 mm.

Test di provocazione nelle orticarie fisiche e nell'orticaria colinergica ¹²

Questi test sono condizionati dalla soglia individuale di reattività del paziente, dalla metodologia, e dall'uso di trattamenti sintomatici che devono essere sospesi prima dell'esecuzione dei test (almeno per 2-3 giorni i farmaci antistaminici).

I test di provocazione con stimolo fisico vanno effettuati su aree cutanee non precedentemente sede di reazione per almeno 48 ore. Infatti, dopo un singolo episodio, si osserva una fase di refrattarietà di durata di circa 24-48 ore, durante la quale la cute non risponde ad ulteriori stimolazioni. Per lo stesso motivo i pazienti con orticaria colinergica dovrebbero essere asintomatici da almeno 48 ore prima del test, se possibile.

Se il test dà un risultato negativo e vi è un forte sospetto di orticaria fisica nell'anamnesi, il test di provocazione dovrebbe essere ripetuto su una sede cutanea precedentemente interessata dalla reazione oppure usando uno stimolo di maggiore intensità e/o durata di applicazione più prolungata.

ORTICARIA	TEST DI PROVOCAZIONE
Dermografica	<p>Strofinamento leggero della cute con la punta smussa di un oggetto di uso quotidiano (per esempio il cappuccio di una penna a sfera, l'estremità di una spatola di legno), o con uno strumento adatto, come il dermatografometro calibrato (HTZ Limited, Vulcan Way, New Addington, Croydon, Surrey, UK), in grado di esercitare una pressione predefinita e riproducibile sulla cute (da 20 a 160 g/mm²)</p> <p>Per la diagnosi di dermatografismo sintomatico, la punta dello strumento deve essere applicata perpendicolarmente alla cute, solitamente del dorso o della faccia volare dell'avambraccio, tracciando tre linee parallele ed esercitando tre diverse pressioni (20, 36 e 60 g/mm²). La valutazione della risposta cutanea deve essere effettuata 10 minuti dopo l'applicazione dello stimolo. La risposta è considerata positiva quando il paziente presenta un pomfo pruriginoso dove è stata applicata una pressione di 36 g/mm² o meno. La comparsa di una reazione pomfoide senza prurito, dove è stata applicata una pressione di 60 g/mm² o più, è indicativa di dermatografismo semplice</p>
Ritardata da pressione	<p>Il test di provocazione con stimolo pressorio si attua utilizzando vari metodi, ovvero applicando per 10-30 minuti un peso sulla superficie anteriore della coscia o sul dorso (0,2-1,5 kg/cm²). A questo scopo si può usare un peso di 7 kg sospeso alla spalla mediante una cinghia larga 3 cm oppure cilindri di diametro e peso variabili (1,5 cm di diametro e peso di 2,29-4,79 kg fino a 15 minuti sul dorso; 1,5 cm di diametro e peso di 2,5- 3,5 kg per 20 minuti sulla faccia anteriore della coscia; 6,5 cm di diametro e peso di 5 kg per 15 minuti sull'avambraccio). Inoltre può essere usato un dermatografometro graduato a 100 g/mm² e applicato sul dorso per 70 secondi. La lettura della reazione deve essere effettuata dopo circa 6 ore</p>
Da freddo	<p>Il test del cubetto di ghiaccio va effettuato mantenendo il cubetto a contatto della cute della superficie volare dell'avambraccio per 5 minuti. Il cubetto deve essere contenuto in una bustina di plastica sottile (per evitare il contatto della cute con l'acqua). Il contatto può essere aumentato fino a 20 minuti in assenza di reazione</p> <p>Un altro test di provocazione che può essere utile in pazienti con test del cubetto di ghiaccio negativo consiste nell'immersione di un braccio in acqua fredda a 5-10°C per 10 minuti</p> <p>Le sedi testate vanno valutate 10 minuti dopo la rimozione dello stimolo</p> <p>Un test di provocazione standardizzato mediante un apparecchio elettronico utilizza elementi termici a temperatura definita che a contatto con la cute ne misurano la soglia di reattività (TempTest[®] 3.0, Emo Systems GmbH, Berlino, Germania)</p>
Da caldo localizzata	<p>Una provetta contenente acqua calda o un'altra fonte di calore a temperatura di 45°C viene posizionata a contatto con la cute per almeno 5 minuti. La lettura viene eseguita dopo 10 minuti</p>
Da vibrazioni	<p>La fonte dello stimolo per l'esecuzione del test di provocazione specifico è rappresentato da strumenti particolari come il Vortex (Scientific Industries, Bohemia, New York, USA) per un tempo di esposizione di circa 5-10 minuti con 780-1380 rpm</p>
Solare	<p>Il test si esegue esponendo le natiche del paziente separatamente a raggi UVA, UVB e luce dello spettro visibile, utilizzando simulatori solari con filtri (Saalmann Multitester SBC, Herford, Germania) o monocromatori, ovvero dispositivi ottici in grado di generare luce monocromatica, caratterizzata da onde di una sola lunghezza</p> <p>Gli UVA si utilizzano a 6 J/cm² e gli UVB a 60 mJ/cm²</p> <p>Nei pazienti che non reagiscono agli UV-A e agli UV-B, dovrebbe essere valutato l'effetto dell'esposizione alla luce visibile, utilizzando ad esempio un proiettore di diapositive tenuto a 10 cm di distanza dalla cute. In caso di positività, entro 10 minuti dall'esposizione compare una reazione orticarioide, con prurito o bruciore</p>
Colinergica	<p>Test con esercizio fisico moderato appropriato all'età e alle condizioni generali del paziente (<i>cyclette</i> o <i>tapis roulant</i>) fino alla comparsa di sudorazione o fino a 15 minuti dopo. Se il test è positivo, va eseguito un altro test a distanza di almeno 24 ore con riscaldamento passivo (ad esempio, bagno in acqua calda a 42°C fino a 15 minuti per ottenere un aumento della temperatura corporea di almeno 1°C) al fine di differenziare orticaria colinergica dall'anafilassi indotta da esercizio fisico. Il test da sforzo va eseguito con cautela tenendo conto della condizione cardiaca del paziente</p>

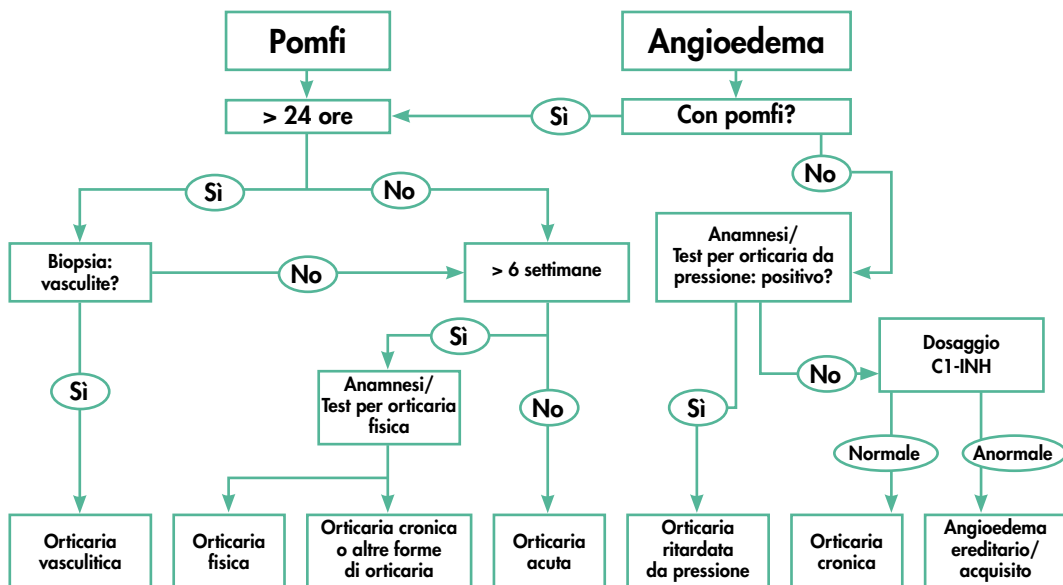
Valutazione dell'attività dell'orticaria

Le linee guida europee ¹ raccomandano di utilizzare uno score clinico standard rappresentato dall'*Urticaria Activity Score* (UAS), che è stato validato e che dovrebbe essere usato anche nella pratica clinica e nelle pubblicazioni scientifiche per determinare l'attività di malattia e la risposta dei pazienti al trattamento. Per far fronte alla spontanea fluttuazione dell'attività di malattia la compilazione del punteggio UAS deve essere ripetuta per più giorni (ad esempio, riportata come somma del punteggio di 7 giorni consecutivi).

PUNTEGGIO	POMFI	PRURITO
0	Nessuno	Assente
1	< 20 pomfi/24 ore	Lieve (presente ma non fastidioso)
2	20-50 pomfi/24 ore	Moderato (fastidioso ma non influenzante le normali attività quotidiane o il sonno)
3	> 50 pomfi/24 ore o vaste aree di pomfi confluenti	Intenso (severo, in grado di interferire con le normali attività quotidiane o il sonno)

Punteggio massimo: 6.

Algoritmo diagnostico riassuntivo della sindrome orticaria-angioedema



Da Zuberbier et al., 2009, mod. ¹

GESTIONE TERAPEUTICA

Nelle forme ad eziologia nota, la terapia razionale si identifica con la prevenzione ovvero con l'eliminazione del fattore scatenante. In caso di allergia nei confronti di una determinata sostanza, va appurata la eventuale presenza di reazioni crociate dirette verso sostanze strutturalmente correlate.

C'è un consenso pressoché unanime nel considerare i seguenti aspetti ²:

1. i pazienti devono ricevere consigli pratici, spiegazioni approfondite ed informazioni dettagliate sulla loro malattia;
2. i pazienti devono evitare potenziali fattori scatenanti, come farmaci capaci di riacutizzare o peggiorare l'orticaria e/o l'angioedema. Nell'orticaria cronica, anche in assenza di una causa ben definita, è importante evitare, se e quando possibile, l'esposizione a fattori potenzialmente in grado di riacutizzare la sintomatologia mediante istamino-liberazione o vasodilatazione. È consigliabile che i pazienti evitino sforzi fisici marcati, soprattutto subito dopo i pasti o in un ambiente molto caldo. Altre situazioni che andrebbero evitate includono brusche escursioni termiche, prolungata esposizione al sole, stress emozionali, e sollecitazione eccessiva da parte di stimoli pressori (indumenti stretti, strumenti lavorativi, ecc.). Evitare i fattori scatenanti è raccomandato nelle orticarie inducibili ^{2,13}, sebbene sia talvolta difficile;
3. i pazienti dovrebbero seguire una dieta di esclusione priva di additivi alimentari (ad esempio, coloranti e conservanti). L'alcol e gli pseudoallergeni possono elicitar e peggiorare l'orticaria;
4. nella pratica clinica, in caso di orticaria cronica, è fortemente raccomandato un trattamento antistaminico regolare per almeno 2 mesi nei soggetti *responders*. In assenza di risposta, si può procedere con step terapeutici alternativi (*up-dosing*) dopo un tempo variabile da 1 a 4 settimane. Dopo aver ottenuto la remissione, si consiglia di sospendere gradualmente il trattamento nell'arco di alcune settimane.

Poiché l'orticaria ha un profondo impatto sulla qualità della vita, l'efficacia del trattamento sintomatico è un aspetto importante.

Il trattamento di prima scelta dell'orticaria è rappresentato dall'uso degli antistaminici anti-H1 di seconda generazione. Come sottolineato nelle linee guida europee ¹³, questi farmaci sono associati ad una forza di raccomandazione molto elevata in virtù delle numerose evidenze di elevata qualità (studi randomizzati controllati) che ne testimoniano l'efficacia nell'orticaria cronica, del basso costo e del buon profilo di sicurezza e tollerabilità. La monosomministrazione quotidiana legata alla durata d'azione prolungata degli antistaminici di seconda generazione è un ulteriore vantaggio rispetto a quelli di prima generazione. L'assenza di sedazione, di interazioni farmacologiche e di altri effetti collaterali correlati all'uso degli antiistaminici di vecchia generazione rende i farmaci di seconda generazione più sicuri anche in particolari categorie di pazienti come, ad esempio, gli anziani o i pazienti sottoposti a politerapie farmacologiche. L'influenza minima o assente sulla vigilanza garantisce ulteriori vantaggi sulla sicurezza e sulla qualità di vita.

Per le suddette motivazioni è sconsigliato l'uso di antistaminici di prima generazione sedativi, salvo casi particolari. Altrettanto sconsigliata la somministrazione di astemizolo e terfenadina a causa della loro potenziale cardiotoxicità.

La terapia con antistaminici non sedativi è consigliata in altre forme di orticaria, con una diversa intensità di forza di raccomandazione legata alle evidenze disponibili a seconda del tipo di orticaria. Più in particolare la forza di raccomandazione associata dal panel di esperti internazionali all'uso degli antistaminici di seconda generazione è elevata nell'orticaria acuta spontanea e nell'orticaria da freddo. Tuttavia, per l'orticaria acuta spontanea, l'orticaria colinergica e per le orticarie fisiche, ad eccezione della forma da freddo, la qualità di evidenza è in generale bassa o molto bassa, a causa della scarsità di studi randomizzati controllati disponibili. Di contro nell'orticaria da freddo le evidenze sperimentali attestanti l'efficacia degli antiistaminici di seconda generazione sono qualitativamente valide ¹³.

Nei casi non responsivi alla terapia con antistaminici non sedativi il secondo step da prendere in considerazione prima di passare a terapie alternative è l'aumento del dosaggio dello stesso antistaminico che viene consigliato nelle seguenti forme: orticaria cronica spontanea ed orticaria da freddo (con un incremento fino a 4 volte il dosaggio standard dell'antistaminico di seconda generazione), ed anche nell'orticaria ritardata da pressione ed in quella colinergica. Al momento della stesura delle linee guida internazionali e anche della compilazione del presente documento, l'unica forma per la quale sono disponibili adeguati dati di efficacia della strategia di *up-dosing* è l'orticaria da freddo ¹⁴.

L'approccio con gli antistaminici non sedativi e l'eventuale *up-dosing* in caso di necessità possono essere consigliati nei bambini pur mancando evidenze specifiche al riguardo. Per quanto riguarda l'uso degli antistaminici in donne gravide le linee guida internazionali suggeriscono l'uso di loratadina (con possibilità di estensione al suo metabolita desloratadina) sulla base delle conclusioni di una metanalisi ¹⁵, pur essendo i dati su questo argomento alquanto scarsi.

In pazienti non responsivi alla terapia con antistaminici non sedativi, al dosaggio standard o superiore, possono essere prese in considerazione terapie alternative ¹³.

I più importanti approcci alternativi alla terapia antistaminica, con farmaci di seconda generazione ^{2, 13}, sono di seguito riassunti.

Orticaria acuta spontanea	Prednisolone 40-50 mg/die per 3-4 giorni Antistaminico anti-H2: dose singola per 5 giorni
Orticaria cronica spontanea	Anti-H1 sg + ciclosporina Anti-H1 sg + anti-H2 Anti-H1 sg + anti-leucotrieni Ketotifene Oxatomide Dapsone Corticosteroidi Nifedipina Warfarin Plasmaferesi Immunoglobuline e.v. Anti-H1 + UVB a banda stretta Anti-H1 + micofenolato mofetile Anti-H1 + omalizumab
Orticaria dermografica	Ketotifene UVB a banda stretta

(continua)

(segue)

Orticaria ritardata da pressione	Anti-H1 sg + anti-leucotrieni Prednisolone 20-40 mg/die Ketotifene + nimesulide Clobetasol propionato topico
Orticaria da freddo	Ketotifene Ciproheptadina Anti-leucotrieni Antibiotici a largo spettro (penicillina, doxiciclina) Induzione della tolleranza
Orticaria solare	Induzione della tolleranza Plasmaferesi + PUVA Ciclosporina Fotoferesi Immunoglobuline e.v. Omalizumab
Orticaria colinergica	Induzione della tolleranza Ketotifene Danazolo Omalizumab

e.v.: per via endovenosa; PUVA: psoraleni + raggi ultravioletti A; sg: seconda generazione; UVB: raggi ultravioletti B.

Nel riportare tali alternative terapeutiche, l'analisi critica della letteratura disponibile indica un'alta qualità di evidenza soltanto per ciclosporina associata ad antistaminico di seconda generazione in virtù di studi randomizzati controllati che hanno dimostrato la superiorità del farmaco rispetto al placebo in pazienti con orticaria cronica refrattaria alla terapia antistaminica standard¹³. Per tutti gli altri tipi di trattamento invece la qualità di evidenza risulta bassa o molto bassa, data l'assenza di studi metodologicamente appropriati. Ad ogni modo tutte le terapie diverse dagli antistaminici di seconda generazione sono associate dalle linee guida internazionali ad una forza di raccomandazione debole, legata non soltanto al livello di evidenza ma anche a considerazioni su costi e/o tollerabilità¹³.

Step terapeutici progressivi per pazienti con orticaria cronica²

PRIMA FASE	Anti-H1 sg a dosaggio standard per 1-4 settimane
SECONDA FASE	Anti-H1 sg a dose maggiore (fino a 4 volte) per 1-4 settimane Cambio di anti-H1 sg
TERZA FASE	Corticosteroidi per brevi cicli (pochi giorni) Anti-H1 sg + anti-H2 Associazione di 2 differenti anti-H1 sg
QUARTA FASE	Anti-H1 sg a dose standard + ciclosporina A 3-5 mg/kg/die per 2-4 mesi Anti-H1 sg + anti-leucotrieni
QUINTA FASE	Warfarin Anti-H1 sg + dapsona o nifedipina

sg: seconda generazione. Da Pigatto et al., 2009, mod.²

Brevi cicli di terapia steroidea possono essere utili in caso di riacutizzazione della sintomatologia in pazienti con orticaria cronica così come nella gestione dell'orticaria acuta. Per quanto concerne l'anafilassi, pur non essendoci dati conclusivi sull'argomento, il trattamento di prima scelta consiste, insieme al supporto delle funzioni vitali, nell'uso per via intramuscolare di epinefrina 1:1000 (1 mg in 1 ml), 0,2-0,5 mg (0,01 mg/kg nei bambini fino ad un massimo di 0,3 mg)^{7,16}. La somministrazione può essere ripetuta ogni 5-15 minuti o comunque al bisogno in dipendenza dalla gravità della reazione.

REVISIONE CRITICA E COMMENTO

Queste linee guida rappresentano una sintesi delle attuali raccomandazioni delle società internazionali EAACI/GAALEN/EDF/WAO^{1,13} e di un recente articolo redatto da un *board* di dermatologi italiani². Per completezza, sono state aggiunte informazioni integrative su diagnosi di orticaria fisica e colinergica⁹, sulla procedura standardizzata di esecuzione del TCSA¹¹, nonché su diagnosi e gestione dell'anafilassi^{7,16}. Si rimanda ai suddetti articoli per ulteriori dettagli.

Per quanto riguarda il TCSA, la sua reale rilevanza nella diagnosi di orticaria autoimmune è ridimensionata a quella di un test di screening atto a rilevare la presenza di fattori istamino-liberatori circolanti. L'esecuzione del TCSA, pertanto, ha un valore indicativo e non fornisce indicazioni sull'opportunità di un trattamento immunosoppressivo.

La revisione dei dati disponibili sull'orticaria porta a confermare l'importanza basilare dell'anamnesi nell'iter diagnostico e del trattamento sintomatico con antistaminici non sedativi di seconda generazione. Al momento della stesura di questo documento, tuttavia, gran parte delle suddette molecole, ad eccezione di desloratadina (approvata per l'uso nell'orticaria in senso lato, e quindi in tutte le forme), risulta però indicata per il trattamento della sola orticaria cronica. È atteso a breve un simile ampliamento dell'indicazione alle altre molecole di nuova generazione da parte degli enti regolatori.

La strategia di *up-dosing* degli antistaminici non sedativi in forme refrattarie a dosi standard è stata finora valutata nell'orticaria da freddo. Mancano al momento dati relativi a studi randomizzati in altre forme, compresa l'orticaria cronica spontanea. In attesa di ottenere ulteriori dati di efficacia e sicurezza in altre forme, l'approccio di *up-dosing*, la cui durata è variabile e indeterminabile, deve essere soppesato in considerazione del rapporto rischio/beneficio. Pertanto questa strategia può risultare sicura per farmaci che presentano un profilo di sicurezza ottimale, ovvero scevri da rischi di interazioni farmacologiche rilevanti, di accumulo, di cardiotossicità ed altre reazioni tossiche secondarie a sovradosaggio. Ad ogni modo, mancando dati a lungo termine, è consigliato il ricorso all'*up-dosing*, così come quello a farmaci alternativi, come terapia di salvataggio per il tempo necessario ad ottenere il controllo della sintomatologia, ritornando poi gradualmente alla terapia antistaminica con dosaggio standard. In questo contesto, gran parte degli studi sul trattamento dell'orticaria cronica, inclusi quelli con antistaminici anti-H1, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità della terapia nel breve periodo (in genere 4-6 settimane). Uno studio multicentrico italiano randomizzato placebo-controllato ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità di ciclosporina A fino a 16 settimane di trattamento¹⁷. È inoltre interessante notare la scarsità di evidenze circa il trattamento di molte forme di orticaria, tra cui l'orticaria dermatografica e l'orticaria acuta spontanea.

Bibliografia

- 1 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. *EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria*. *Allergy* 2009;64:1417-26 [Linee Guida].
- 2 Pigatto PD, Marsili CB, Ayala F, et al. *Italian position paper on urticaria*. *Italian Board on Urticaria*. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:297-311 [Position Paper].
- 3 Zuberbier T, Maurer M. *Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy*. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205 [Review].
- 4 Gregoriou S, Rigopoulos D, Katsambas A, et al. *Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study*. *J Cutan Med Surg* 2009;13:198-203 [Studio prospettico osservazionale].
- 5 Kaplan AP, Greaves M. *Pathogenesis of chronic urticaria*. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87 [Review].
- 6 Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, et al. *Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin, Heidelberg: Springer 1998 [Monografia].
- 7 Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7 [Position Paper].
- 8 Pigatto PD, Valsecchi RH. *Chronic urticaria: a mystery*. *Allergy* 2000;55:306-8 [Studio prospettico osservazionale].
- 9 Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. *Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review*. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-16 [Review sistematica].
- 10 Sabroe RA, Greaves MW. *Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on*. *Br J Dermatol* 2006;154:813-9 [Review].
- 11 Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. *EAACI/GALEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria*. *Allergy* 2009;64:1256-68 [Consensus report].
- 12 Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. *The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GALEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations*. *Allergy* 2009;64:1715-21 [Linee Guida].
- 13 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. *EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria*. *Allergy* 2009;64:1427-43 [Linee Guida].
- 14 Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. *High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-9 [Studio randomizzato controllato].
- 15 Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, et al. *Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. *Drug Saf* 2008;31:775-88.
- 16 Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, et al. *Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review*. *Allergy* 2009;64:204-12 [Review sistematica].
- 17 Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al.; Neo-I-30 Study Group. *Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9 [Studio randomizzato controllato].

Acne e rosacea

V. Bettoli, C. Pelfini, G. Micali

In collaborazione con Gruppo ACNE-ADOL e Italian Acne Board

ACNE

Definizione ed aspetti generali

L'acne è una dermatosi infiammatoria cronica recidivante a patogenesi multifattoriale che si manifesta tipicamente in età adolescenziale. Elementi cutanei non infiammatori, quali i comedoni aperti e chiusi, ed elementi infiammatori come papule, pustole e noduli, localizzati nelle aree seborroiche di volto, tronco e torace ne caratterizzano gli aspetti clinici¹⁻⁵.

Epidemiologia

Studi epidemiologici mostrano una prevalenza variabile dal 44 al 94% in età adolescenziale. Il picco di prevalenza si concentra tra i 14 e i 17 anni nelle femmine e tra i 16 e i 19 nei maschi. La dermatosi tende a regredire spontaneamente entro i 25 anni di età, tuttavia nel 7-17% dei casi permane oltre questo limite, con prevalenza nelle femmine rispetto ai maschi.

Eziopatogenesi

Gli eventi biologici coinvolti nello sviluppo delle lesioni acneiche sono:

- occlusione dello sbocco cutaneo (infrainfundibolo) del follicolo pilo-sebaceo;
- iperattività della ghiandola sebacea con associata iperseborrea;
- iperattività pro-infiammatoria del *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*);
- infiammazione.

Aspetti genetici

L'acne è una dermatosi multifattoriale nella quale la componente genetica gioca un ruolo significativo. Tutti i fattori patogenetici dell'acne sono regolati dalla predisposizione genetica dell'individuo affetto a rispondere in un determinato modo agli stimoli ai quali è sottoposto. In un ampio studio che ha preso in considerazione le manifestazioni acneiche in più di mille copie di gemelli monozigoti e dizigoti si è valutato che la malattia è correlata per l'81% a fattori genetici e per il restante 19% a fattori ambientali.

Acne e stress

Lo stress è attualmente riconosciuto come possibile fattore di induzione e/o aggravamento dell'acne. È stato dimostrato in studenti universitari che nelle settimane che precedono gli esami, il numero degli elementi acneici aumentava in modo significativo rispetto ad altri periodi meno stressanti. L'evidenza clinica è supportata da riscontri di laboratorio che hanno individuato le connessioni biologiche tra stress e acne.

Acne e sole

I dati della letteratura sugli effetti dei raggi solari nell'acne contrastano con la diffusa opinione popolare secondo la quale l'acne in estate migliora. In uno studio si è osservato come solo in un terzo dei casi l'acne migliora durante il periodo estivo, mentre circa la metà dei casi tende a peggiorare. In questa stagione i trattamenti antiacne non devono necessariamente essere sospesi. Se il dermatologo lo ritiene indicato la terapia va proseguita adattandola alle caratteristiche del caso specifico come severità, entità di esposizione solare, ecc.

Acne e fumo

La correlazione tra acne e fumo è controversa. In uno studio la prevalenza dell'acne appare aumentata nei pazienti dediti al fumo di sigaretta mentre in un altro studio l'acne severa è meno frequente nei fumatori rispetto ai non fumatori. Si ritiene che la nicotina possa svolgere un effetto anti-infiammatorio. Uno studio pubblicato di recente ha dimostrato una stretta correlazione tra il fumo di sigaretta ed una particolare forma di acne ritenzionale tipica della donna adulta.

Acne e dieta

La dieta dei paesi civilizzati ed in particolare quella ricca di alimenti ad alto indice glicemico è ritenuta, da alcuni autori, responsabile della comparsa e/o del peggioramento dell'acne. L'alimento sul quale si concentrano maggiormente i sospetti è il latte, in virtù del suo elevato potenziale di stimolo della secrezione insulinica e di *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), sostanze ad effetto androgenizzante. Chi è in disaccordo con tale tesi sostiene che gli effetti androgenizzanti delle sostanze contenute nel latte non sono dimostrati ed inoltre che, al momento, i dati disponibili non sono sufficienti per estendere l'indicazione della dieta a tutti i soggetti acneici. Essa dovrebbe essere limitata, almeno per il momento, ai casi di donne in sovrappeso affette da ovaio policistico.

Diagnosi

Quadri clinici

La localizzazione tipica dell'acne è nelle aree del corpo dove si concentrano le ghiandole sebacee, quali viso (99%), torace (15%), dorso (60%) e spalle. All'esordio in età adolescenziale papule, pustole e comedoni tendono a localizzarsi alla fronte per poi estendersi, nel tempo, anche alle parti basse del volto. Le varietà cliniche dell'adulto si caratterizzano per una distribuzione preferenziale al 3° inferiore del viso, in sede mandibolare.

Le lesioni elementari nell'acne si distinguono in non infiammatorie, comedoni aperti e chiusi, ed infiammatorie come papule, pustole e noduli. Nella realtà è inusuale osservare quadri

monomorfi, con presenza unicamente di comedoni oppure di papule e pustole. Il polimorfismo lesionale è infatti una peculiarità dell'acne. Elementi cutanei di varia natura, infiammatori e non infiammatori, in diverse fasi evolutive coesistono nello stesso distretto anatomico. Per questo motivo, in termini clinico-morfologici, si utilizza generalmente la definizione di acne polimorfa o mista, alla quale si può aggiungere la specifica di "prevalentemente comedonica, papulo-pustolosa, papulo-nodulare, nodulare, nodulo-cistica, ecc.", a seconda del caso, per rendere la descrizione clinica più precisa.

L'evoluzione naturale di questa dermatosi è improntata dalla comparsa di singoli elementi cutanei, infiammatori e non, ciascuno dei quali scompare mediamente dopo 3-6 settimane. Questa sequenza ripetitiva di comparsa e scomparsa di singoli elementi è alla base della variabilità, anche giornaliera, del quadro cutaneo degli acneici.

Criteri classificativi per la gravità clinica

Una classificazione di gravità clinica è utile nella pratica ambulatoriale quotidiana ed indispensabile nella valutazione dei risultati terapeutici ottenuti in corso di trial clinici. La scala di severità più diffusa per uso pratico distingue forme lievi, intermedie e gravi. Nei trials clinici più completi si combina un criterio numerico, come la conta delle lesioni, con una valutazione globale con 5 o 6 gradi di severità, la quale rappresenta una sintesi di numero, dimensioni ed estensione delle lesioni acneiche.

Criteri classificativi per età di comparsa

L'acne che compare alla nascita o entro il 1° mese di vita e persiste per 2-4 mesi viene definita neonatale. L'acne infantile invece si manifesta intorno al 3-6° mese di vita e scompare mediamente dopo 1-2 anni. Quando l'acne esordisce in età prepuberale, intorno ai 3-8 anni di età, viene definita *mild childhood acne* e spesso è associata ad alterazioni ormonali. In tali casi è necessario impostare indagini endocrinologiche mirate. Non è raro osservare i primi segni dell'acne in età preadolescenziale, tra gli 8 e gli 11 anni, in corrispondenza dell'adrenarca. L'acne presente oltre i 25 anni di età si definisce acne dell'adulto e si differenzia in acne persistente, prosecuzione di quella presente nell'adolescenza, ed acne ad esordio tardivo. Quest'ultima varietà si suddivide ulteriormente in due tipi. Nel primo l'acne non era mai stata presente precedentemente, mentre nel secondo tipo, pur manifestatasi in precedenza, è regredita da almeno 5 anni.

Gestione terapeutica

Aspetti terapeutici generali ³⁻⁵

Nel 2003 è stato pubblicato un algoritmo terapeutico che tracciava le linee generali dell'approccio terapeutico nell'acne ³. I concetti sui quali si fondarono le scelte fatte a quel tempo avevano basi solide e infatti, dopo anni, mantengono intatta la loro validità.

Nelle forme di acne lieve comedonica la prima scelta è rappresentata dal retinoide topico. Nei casi in cui sono presenti anche papule e pustole si associa un antimicrobico, come il benzoile perossido oppure un antibiotico topico. Il concetto della terapia di combinazione

Acne: Algoritmo terapeutico ¹⁹



	LIEVE		MODERATA	SEVERA	
	Comedonica	Papulo-pustolosa	Papulo-pustolosa	Nodulare ²	Nodulare/ conglobata
1 ^a scelta ¹	Retinoide topico	Retinoide topico + antimicrobico topico	Antibiotico orale + retinoide topico + BPO	Antibiotico orale + retinoide topico ± BPO	Isotretinoina orale ³
Alternative ¹	Acido azelaico o acido salicilico	Altro agente topico antimicrobico + altro retinoide topico o acido azelaico*	Altro antibiotico orale + altro retinoide topico ± BPO	Isotretinoina orale o altro antibiotico orale + altro retinoide topico ± BPO/ac. azelaico*	Antibiotico orale ad alte dosi + retinoide topico + BPO
Per le donne ¹	V. 1 ^a scelta	V. 1 ^a scelta	Antiandrogeno orale ⁵ + retinoide topico/acido azelaico* ± BPO	Antiandrogeno orale ⁵ + retinoide topico ± antibiotico orale ± altro antimicrobico	Antiandrogeno orale ad alte dosi ⁵ + retinoide topico ± altro antimicrobico topico
Terapia di mantenimento	Retinoide topico		Retinoide topico ± BPO		

¹ Considerare rimozione fisica dei comedoni; ² Con piccoli noduli (> 0,5-1 cm); ³ Secondo ciclo in caso di recidiva; ⁴ Per la gravidanza, v. testo; ⁵ V. testo.
* Non esiste consenso circa raccomandazioni alternative, sebbene in alcuni paesi l'uso di acido azelaico sia considerato appropriato.
BPO: benzoile perossido.

con topici vede come ottimale l'utilizzo contemporaneo nell'arco della singola giornata di retinoide, benzoile perossido ed antibiotico.

Per le forme miste di gravità intermedia si suggerisce la somministrazione dell'antibiotico sistemico in sostituzione di quello topico. Un'alternativa per le pazienti di sesso femminile è l'associazione di estrogeno e progestinico, anche in associazione all'antibiotico. Nelle forme nodulari intermedie/gravi, resistenti alla terapia antibiotica, l'alternativa è l'isotretinoina orale. Nelle forme di acne grave l'isotretinoina orale, in base ai dati della letteratura, riveste il ruolo di prima scelta. Purtroppo le direttive della legislazione europea la considerano una seconda scelta dopo un ciclo con antibiotico topico e sistemico.

Terapia topica

Retinoidi topici

L'efficacia dei retinoidi topici nella terapia dell'acne è ampiamente documentata e con un elevato livello di evidenza clinica. Le molecole attualmente disponibili in Italia con indicazione per l'acne sono tretinoina, adapalene ed isotretinoina.

Questi derivati della vitamina A sono in grado sia di prevenire la formazione del comedone che di indurre la regressione se già formato. L'indicazione primaria è infatti la componente comedonica dell'acne. Tuttavia, avendo alcuni di essi, in particolare adapalene e tretinoina, mostrato anche un effetto antinfiammatorio diretto l'indicazione si estende anche all'acne infiammatoria. I retinoidi topici sono quindi utilizzabili in tutte le forme di acne, esclusi i casi in trattamento con isotretinoina orale, a causa della loro incompatibilità con la secchezza cutanea provocata dal farmaco sistemico. È consigliabile utilizzarli il più precocemente possibile applicandoli su tutta la superficie cutanea interessata dall'acne. Per incrementarne l'efficacia, in presenza di lesioni infiammatorie, è ragionevole associarli ad antimicrobici topici. In tema di prevenzione delle recidive di acne dopo la guarigione, i retinoidi topici hanno dimostrato di essere il trattamento di scelta.

L'effetto collaterale che più di frequente li accompagna è l'irritazione cutanea che si manifesta con eritema, desquamazione, bruciore e secchezza. Questa è legata alle caratteristiche intrinseche delle molecole, alla loro concentrazione ed al veicolo utilizzato.

Benzoile perossido

È un agente antibatterico con provata efficacia nell'acne la quale, oltretutto, non si esaurisce con il passare del tempo. L'effetto principale consiste nel ridurre in modo rapido e consistente il numero dei ceppi di *P. acnes*, indipendentemente dalla resistenza agli antibiotici. È stato anche osservato un certo effetto comedolitico. L'indicazione elettiva è per l'acne infiammatoria con lesioni superficiali.

Sono disponibili in commercio numerose formulazioni con differenti concentrazioni di benzoile perossido, dall'1 al 10%, e differenti veicoli quali creme e gel "leave-on" o detergenti. Le concentrazioni più basse sono consigliate per le cuti sensibili. Inserito in detergenti schiumogeni si può estendere agevolmente su ampie aree della superficie cutanea. In questa formulazione il tempo di contatto del benzoile perossido con la cute è limitato, ciononostante ha dimostrato un significativo effetto antibatterico nei confronti del *P. acnes*. Il benzoile perossido è di frequente utilizzato in combinazione fissa con antibiotici e retinoidi topici oppure in associazione ad antibiotici sistemici con dimostrazione di una efficacia aumentata rispetto all'impiego in monoterapia.

L'effetto collaterale più di frequente lamentato dai pazienti è l'irritazione cutanea, le dermatiti allergiche da contatto sono rare. Il potere sbiancante di questo prodotto per i tessuti è ben noto.

Antibiotici topici

Clindamicina ed eritromicina sono gli antibiotici ad uso topico più efficaci e più utilizzati nella terapia dell'acne a concentrazioni variabili dallo 0,8 al 4%. Agiscono con un duplice meccanismo, antibatterico ed antinfiammatorio diretto. In monoterapia possono facilmente indurre la formazione di ceppi di *P. acnes* resistenti al loro effetto terapeutico, in particolare l'eritromicina. La combinazione fissa con benzoile perossido ne aumenta significativamente l'efficacia terapeutica. L'indicazione elettiva è l'acne infiammatoria, la durata di utilizzo deve essere più breve possibile e se non si registrano risultati significativi nell'arco di 6-8 settimane si deve considerare l'ipotesi di una terapia alternativa. Dermatiti da contatto irritative ed allergiche sono molto rare.

Combinazioni ed altri prodotti topici

Le combinazioni fisse contenenti un'accoppiata di due dei tre prodotti topici più diffusi quali retinoide, benzoile perossido ed antibiotico, hanno ampiamente dimostrato una notevole efficacia clinica unitamente ad una aumentata aderenza al trattamento da parte dei pazienti rispetto agli stessi prodotti applicati singolarmente. Sono presenti al momento in commercio varie combinazioni fisse di topici. Quelle che più di recente si sono rese disponibili sono costituite da benzoile perossido e retinoide e antibiotici con benzoile perossido o retinoide.

Altri topici quali acido azelaico, trietilcitrato ed etil-linoleato, retinaldeide, nicotinamide, acido salicilico, perossido di idrogeno, lipoidrossiacidi, ecc., hanno dato prova di efficacia e tollerabilità nel trattamento di varie tipologie di acne.

Terapia sistemica

Antibiotici

Gli antibiotici per via sistemica sono un'opzione terapeutica di riconosciuta efficacia nella terapia dell'acne intermedia e intermedia-grave, principalmente di tipo infiammatorio. La forza delle raccomandazioni ed il livello di evidenza per tetracicline, macrolidi e sulfamidici nell'acne è elevato.

Le tetracicline risultano essere di prima scelta rispetto a macrolidi e sulfamidici. Nei confronti dei macrolidi la letteratura non rivela differenze significative in termini di efficacia. La preferenza per le tetracicline è dettata in primo luogo dalla loro scarsa tendenza a indurre lo sviluppo di resistenza agli antibiotici clinicamente rilevante nei batteri. Questo avviene non solo nei confronti del *P. acnes* ma anche di altri batteri commensali abituali o temporaneamente presenti. Le tetracicline di seconda generazione, doxiciclina, minociclina e limeciclina, sono largamente più efficaci e più maneggevoli rispetto a quelle di prima generazione quali la tetraciclina base. È consigliabile contenere la durata del trattamento, preferibilmente entro i tre mesi, sospendendo anche anticipatamente se si è ottenuto il risultato clinico desiderato. Tuttavia, un'evidente persistenza del miglioramento clinico allo scadere del terzo mese giustifica la prosecuzione per un ulteriore breve periodo.

Eritromicina ed azitromicina figurano come seconda scelta e si utilizzano nei casi in cui le tetracicline sono controindicate, come in corso di gravidanza e prima degli otto anni di età. I macrolidi tendono ad indurre rapidamente antibiotico-resistenza in una vasta gamma di batteri, sia patogeni che saprofiti non patogeni, con possibili ripercussioni negative per un eventuale trattamento di patologie infettive sistemiche.

Trimetoprim e sulfametossazolo hanno dimostrato di essere efficaci nell'acne ma sono relegati al ruolo di terza scelta, in alternativa a tetracicline e macrolidi, sia per la minor efficacia che per la frequenza e severità degli effetti collaterali che possono causare.

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza batterica è in continua espansione e deve essere affrontato perfezionando le modalità prescrittive. Per contenere questo problema è opportuno attenersi alle seguenti indicazioni:

- utilizzo dell'antibiotico solo se strettamente necessario;
- in caso di precedente assunzione di un antibiotico per l'acne scegliere lo stesso antibiotico;

- proseguire la terapia antibiotica per il più breve tempo possibile compatibilmente con le necessità del caso;
- mantenere il dosaggio pieno e associare l'applicazione di benzoile perossido.

Tutti gli antibiotici sopracitati possono indurre, peraltro molto raramente, candidosi vaginale e orticaria. La doxiciclina, nell'ambito della famiglia delle tetracicline, è quella che largamente più delle altre possiede un potenziale fotosensibilizzante con modalità dose-dipendente. La minociclina invece può provocare frequenti disturbi vestibolari come anche una iperpigmentazione di colorito grigio-bluastro sia a livello mucoso che cutaneo, tipicamente in sede di cicatrice, ed inoltre, seppur raramente, *pseudotumor cerebri* e malattie autoimmuni quali epatiti, reazioni lupus-like e malattia da siero.

Terapia ormonale

Gli anticoncezionali orali sono un presidio terapeutico di riconosciuta efficacia nella terapia dell'acne in pazienti di sesso femminile. Il livello di evidenza della loro efficacia è molto alto. Due tipi di prodotti sono contenuti negli anticoncezionali orali, un estrogeno ed un progestinico. L'estrogeno più utilizzato, in quanto largamente più efficace degli altri, è l'etinilestradiolo.

Del progestinico si sfrutta soprattutto l'effetto di inibizione dei recettori per gli androgeni su sebociti e cheratinociti follicolari. La componente progestinica dei prodotti attualmente in commercio è "debolmente androgenica" o "antiandrogena", come il classico ciproterone acetato e i più recenti drospirenone, clormadinone e dienogest, tutti da privilegiare nella terapia dell'acne. Le differenze nella risposta clinica sino ad ora non paiono sufficientemente documentate.

L'associazione estrogeno-ciproterone acetato, dotata di attività contraccettiva ma non registrata con tale indicazione, è tuttora la più usata nella terapia degli iperandrogenismi. L'abbinamento con ulteriori dosi di ciproterone acetato, da 12,5 a 50 mg, usualmente con modalità di somministrazione sequenziale inversa, ne potenzia l'attività.

Un altro antiandrogeno, lo spironolattone, ha attività antiacneica ma non raggiunge in tale patologia, a differenza di quanto avviene nell'ipertricosi, sufficienti livelli di documentata evidenza. È utilizzabile nelle pazienti di sesso femminile al dosaggio variabile da 50 a 200 mg/die, in associazione ad un contraccettivo orale per evitare la gravidanza.

Corticosteroidi sistemici

Un limitato numero di dati supporta l'effetto dei corticosteroidi orali nell'acne ma c'è consenso tra gli esperti sul fatto che il loro impiego sia utile soprattutto nelle fasi acute di casi con componente infiammatoria particolarmente spiccata.

Nei casi associati ad iperandrogenismo secondario a deficit enzimatico surrenalico, quale quello di 21-beta-idrossilasi, il cortisonico per via orale a bassa dose rappresenta una 1^a scelta terapeutica.

Si consiglia prednisone alla dose di 2,5-5 mg oppure desametasone alla dose di 0,25-0,75 mg con somministrazione serale.

Isotretinoina orale

L'utilizzo della isotretinoina orale in Italia è approvato con indicazione per "forme gravi di

acne, quali acne nodulo-cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti, resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico ed a trattamento topico”.

La somministrazione è consigliata in due dosi separate di 12 ore una dall'altra e a stomaco pieno per aumentarne l'assorbimento. Il dosaggio giornaliero ottimale è di 0,5-1,0 mg/kg/die. La normativa vigente stabilisce che il dosaggio iniziale non deve superare 0,5 mg/kg/die. Dati della letteratura ed opinioni di esperti evidenziano che, allo scopo di migliorare la gestione degli effetti collaterali, in particolare muco-cutanei come la cheilite e per ridurre il rischio di "flare-up", si può iniziare con un dosaggio di 0,1-0,2 mg/kg/die, con successivi e progressivi incrementi, di 5 mg ogni 10 giorni, fino al raggiungimento della dose massima tollerata dal paziente, mediamente compresa tra 0,5 e 1 mg/kg/die.

Per i casi di acne grave, nella prospettiva di minimizzare il rischio di recidive, è consigliato raggiungere una dose cumulativa totale di 120-150 mg/kg. L'applicazione di un retinoide topico per un periodo di 6-12 mesi, successivo alla sospensione del trattamento orale, si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle recidive. In caso di necessità è possibile intraprendere ulteriori cicli terapeutici con isotretinoina orale.

Il farmaco è teratogeno pertanto la gravidanza deve essere tassativamente evitata durante il trattamento e nel mese successivo alla sospensione. A scopo preventivo due tipologie di anticoncezionale devono essere utilizzate, una di tipo meccanico ed una di tipo ormonale. Per i pazienti di sesso maschile non sussistono rischi significativi in relazione alla sfera sessuale e riproduttiva. I pazienti non devono donare sangue durante la terapia e nel corso del mese successivo alla sospensione. Una serie di esami di routine, test di gravidanza compreso per le donne in età fertile, deve essere eseguita a cadenza stabilita dalla regolamentazione europea.

Questo farmaco interagisce con numerosi sistemi biologici del nostro organismo, vista la notevole diffusione dei suoi recettori dedicati, è quindi comprensibile come gli eventuali effetti collaterali possano colpire svariati organi, allo stesso modo di quanto succede per la vitamina A. Gli effetti collaterali più frequenti sono muco-cutanei, soprattutto cheilite secca, ma se ne possono osservare anche di tipo sistemico quali muscolo-scheletrici, oculari o correlati al sistema nervoso centrale, come per esempio cefalea e variazioni dell'umore. Nella maggioranza dei casi tali effetti collaterali sono prevedibili ed agevolmente gestibili.

Terapie strumentali

Fototerapia

Un discreto numero di studi ha dimostrato che la fototerapia è una strategia terapeutica utile nell'acne. È considerata una terapia di accompagnamento ai casi che non rispondono sufficientemente ai trattamenti classici. Le sorgenti di luce testate sono nell'ambito del visibile, luce blu, rossa e policromatica, oppure IPL e PDL. L'associazione con un fotosensibilizzante, quali acido aminolevulinico (ALA) ed acido metil-aminolevulinico (MAL), è più efficace rispetto alla sorgente di luce da sola. Tuttavia manca ancora una definizione precisa del fotosensibilizzante ottimale e dei parametri di utilizzo.

ROSACEA

Definizione ed aspetti generali

La rosacea può essere definita come una patologia centrofacciale (prevalentemente localizzata alle parti convesse del viso), in genere subacuta, caratterizzata da una sintomatologia obiettiva che ne consente, usualmente, una precisa diagnosi.

Epidemiologia

Di frequente riscontro nella pratica professionale, usualmente colpisce soggetti di età media od adulta (rara prima dei trent'anni), prevalentemente di sesso femminile, specie di pelle chiara. È, invece, assai rara nei soggetti di colore ove però prevalgono le forme nodulari e granulomatose.

Eziopatogenesi

Complessa e tuttora poco definita: senz'altro multifattoriale. Di questi fattori i principali sono rappresentati da: esacerbazione della risposta immune innata, iperattività vascolare, attività anomala di neuropeptidi, elevati livelli di un peptide, la catelicidina e, nello strato corneo, elevati livelli di enzimi triptici e di composti ossidanti derivati dall'ossigeno, ipersensibilità dei recettori neuronali verso la bradichinina, esposizione alle radiazioni ultraviolette (UV).

Diagnosi

Aspetti clinico-evolutivi e classificazione

Le manifestazioni possono essere distinte in quattro sottotipi come proposto nel *Report of the National Rosacea Society Expert Committee* ⁶ che, in tal modo, perviene ad una classificazione, oppure ritenerli espressione di successivi stadi evolutivi, come suggerito dalla scuola francese, che meglio li dettaglia (riportati nella sottostante Tabella).

Stadi della rosacea

- Primo stadio e prima manifestazione: l'*eritema vasomotorio* ("flush"), è distinguibile dal semplice eritema emozionale per la sua persistenza (circa dieci minuti). Classico il suo scatenarsi alle variazioni di temperatura, dal passaggio dal freddo al caldo, all'assunzione di cibi e bevande calde o di alcol, allo sforzo fisico
- Il secondo stadio, definito *eritemato-telangectasico*, è caratterizzato da un eritema persistente del viso che si presenta solcato da venule telangectasiche prevalentemente localizzate su zigomi e naso. Può essere accompagnato da edema di vario grado
- Il terzo stadio è costituito da lesioni *papulo-pustolose*: nel contesto di un quadro eritemato-telangectasico vengono a presentarsi, usualmente su guance, papule e pustole asettiche, prevalentemente non follicolari
- Al quarto stadio, che si riscontra tipicamente, ma non esclusivamente, nei maschi, si può pervenire anche saltando la fase papulo-pustolosa. Il quadro ha un aspetto assolutamente caratteristico, quello del *rinofima*, che costituisce l'espressione obiettivamente rilevabile di una fibrosi dermica anche iperplastica e di un'iperplasia sebacea. Le lesioni nodulari, conglobate e deformanti, possono localizzarsi anche in altre sedi come mento, guance e palpebre

Manifestazioni oculari, quali cheratocongiuntiviti e blefariti, accompagnano oltre la metà dei casi di rosacea ed in tutti gli stadi, più raramente possono sussistere indipendentemente.

Il passaggio dal primo all'ultimo stadio non è obbligato, né costituisce la regola; i fenomeni vasomotori si attenuano o scompaiono negli ultimi due stadi.

Non esiste analisi bioumorale o strumentale atta a porre o ad escludere una diagnosi di rosacea. L'esame istologico è raramente necessario e soltanto ai fini di una diagnostica differenziale.

Diagnosi differenziale

In presenza di pustole, la diagnosi differenziale va posta, *in primis*, con l'acne volgare: l'assenza del comedone nella rosacea ne consente la precisazione. Dermatite papulosa periorale, sarcoidosi, dermatomiosite, lupus eritematoso, tubercolosi e fotodermatite possono porre difficoltà diagnostiche.

Gestione terapeutica

Dalle ricerche di farmacoterapia alle linee guida

Non esiste la possibilità, con i farmaci attualmente a disposizione, di guarire la rosacea, possiamo però migliorarne i sintomi in tutti i pazienti, far acquisire una discreta presentabilità in molti ed una completa remissione in un consistente numero di casi, remissione pressoché sempre legata ad una farmacoterapia continuativa e protratta.

In questi ultimi anni qualche limitato progresso è stato compiuto, disponendo almeno di una classificazione ⁶ che suddivide la malattia in quattro varianti: 1) eritemato-telangectasica, 2) papulo-pustolosa, 3) conglobata (fimatoso /rinofima), 4) oculare, e di un grading (da 1 a 3), anche se molti ricercatori non ritengono adeguate tali modalità classificative alla multiforme sintomatologia della rosacea.

Utili per formulare un giudizio, su quanto disponibile in terapia, secondo i canoni della "evidence-based medicine", soltanto due revisioni: un'analisi accurata di van Zuuren et al. ⁷ (anche basata sui rilievi del gruppo Cochrane) con dati sino al 2005 e un'altrettanto accurata analogo pubblicazione di Rebora ⁸ sulla rosacea papulo-pustolosa nel testo "Evidence-Based Dermatology" 2008 e su entrambe, aggiornate al presente (2010), si basano queste linee guida.

Circa l'opinione di van Zuren sugli studi disponibili, l'autore afferma che: "la qualità degli studi è generalmente bassa; vi è netta evidenza che metronidazolo topico ed acido azelaico siano efficaci; vi è qualche evidenza che lo siano anche metronidazolo e tetracicline per via sistemica" ⁷.

L'opinione sulla limitata efficacia viene ad essere confermata negli studi sui tassi di recidive. Ad esempio, nello studio di Nielsen ⁹ i tempi di trattamento sono assai brevi (e pertanto inadeguati): il tasso di recidiva, a sei mesi dalla sospensione di un trattamento di due mesi con ossitetra-ciclina (250 mg x 2/die), era dell'87%, mentre dopo 4 mesi di trattamento con metronidazolo topico la recidiva, rilevata sempre dopo sei mesi dalla sospensione, era del 44%. L'introduzione di farmaci, non disponibili negli anni passati, non ha cambiato il quadro: né i nuovi antibiotici né l'isotretinoina consentono di evitare le recidive, ma soltanto di dilazarle.

Antibiotici per via sistemica

Da oltre 60 anni gli antibiotici costituiscono la principale terapia della rosacea. Se la loro azione su un fattore infettivo, erroneamente ritenuto responsabile di tale patologia, si è rivelata inconsistente, la loro azione sull'infiammazione è ampiamente convalidata.

Tetracicline. Sono state introdotte in commercio negli Stati Uniti d'America (USA) nel 1952. I primi studi sull'impiego delle tetracicline classiche (ossitettraciclina) nel trattamento della rosacea risalgono al 1966. Stupisce come, a fronte di studi, che adesso sono considerati di limitato valore scientifico (2 soli vs. placebo, uno dei quali nella sola rosacea oculare), l'impiego dell'ossitettraciclina (da 500 mg a 1 g/die) si sia ampiamente diffuso, probabilmente anche in virtù della sua efficacia nell'acne. Alcuni lavori successivi di confronto con altri farmaci, ci consentono una convalida indiretta d'efficacia ¹⁰.

Le stesse considerazioni sull'insufficienza delle ricerche valgono per la doxiciclina che, tuttora, è l'antibiotico maggiormente usato in Europa: non è stata condotta alcuna ricerca in doppio cieco. La maggior parte degli altri studi sono di confronto con i nuovi macrolidi o si avvalgono dell'uso di basse dosi (40 mg/die). Importanti ricerche la vedono associata al metronidazolo topico e all'acido azelaico, mentre non esistono studi riguardanti né limeciclina (300 mg/die) né minociclina (100 mg/die). Quest'ultima, pur essendo talora impiegata nella pratica clinica, non ci appare raccomandata, considerato il rischio di gravi anche se rari effetti collaterali.

L'efficacia di tutte le tetracicline è equivalente, la scelta si pone pertanto in funzione di bio-disponibilità, dello schema posologico (mono- o pluri-somministrazione) e di frequenza ed entità di effetti collaterali (soprattutto, candidosi e disturbi gastroenterici). In questo senso è dimostrata la minor tossicità a livello epatico della doxiciclina a fronte però di un notevole rischio di fototossicità. Se l'uso di ossitettraciclina appare superato, dobbiamo al contrario ritenere tuttora proponibile ed indicato l'uso di doxiciclina, efficace a 100 mg, ma usabile anche a dosi di 200 mg/die in caso di lesioni notevolmente infiammate o conglobate (dopo 2-3 mesi le dosi possono essere ridotte del 50% e proseguite per altrettanti mesi).

La *doxiciclina a basso dosaggio* (non in commercio in Italia) è stata individuata in ambito odontostomatologico per la cura delle parodontopatie e messa in commercio in tale ambito con una posologia di 20 mg due volte al giorno (usabile continuativamente sino a 12 mesi); è stata successivamente ripresentata in una formulazione (30 mg a rilascio immediato + 10 mg a lento rilascio) che consente la monosomministrazione giornaliera. Attualmente è l'unica tetraciclina registrata, con la specifica indicazione rosacea, dalla *Food and Drug Administration* (FDA) negli USA. I bassi dosaggi di doxiciclina consentono di risolvere il problema dell'induzione della resistenza agli antibiotici, notoriamente legata anche al protrarsi del trattamento (come accade nella patologia acneica). Le ricerche hanno, infatti, dimostrato che, al dosaggio di 40 mg/die, doxiciclina esercita solo un'azione antinfiammatoria e non battericida, non è pertanto in grado di selezionare ceppi antibiotico-resistenti. Se ne deduce il cospicuo interesse di questo dosaggio che ha tutte le premesse per costituire una terapia di prima intenzione certamente dopo una terapia di attacco, pressoché senza alcun limite temporale nella prescrizione ¹¹.

Macrolidi. Non sono stati finora eseguiti studi sull'impiego dell'eritromicina nella rosacea, la

trattativa ed alcune revisioni la citano come efficace, ma la presenza di effetti collaterali (specie a livello gastrico) la rende sfavorita rispetto alle tetracicline di seconda generazione. Non esistono ricerche o notizie sull'impiego della meglio tollerata iosamicina. L'azitromicina è stata proposta sin dal 2000 per il trattamento della rosacea, prima con somministrazione giornaliera, poi con trattamento pulsato ed anche nella rosacea oculare, l'efficacia è indiscutibile come pure, una volta che si sia giunti a precisarne i dosaggi e lo schema posologico, lo sarebbe il vantaggio di disporre di un farmaco che richieda poche somministrazioni mensili. Rimangono tuttavia due ostacoli: il costo, decisamente elevato, e il rischio di indurre resistenza: negli USA dove è il farmaco più prescritto nelle polmoniti (compreso quelle da *Mycoplasma*) è già presente resistenza anche per germi responsabili di patologia venereologica come gonococco e spirochete. Analoghe le considerazioni riguardanti la claritromicina.

Metronidazolo per via sistemica. L'efficacia terapeutica del metronidazolo è indiscutibile ma, come del resto quella delle tetracicline di prima generazione, non si basa su studi ineccepibili di farmacoterapia ma su un consenso avvalorato dall'uso. Un lavoro ha confrontato l'efficacia di una duplice somministrazione giornaliera di 200 mg di metronidazolo due volte al dì a confronto con la duplice di 250 mg di ossitettraciclina, mostrando risultati equivalenti. Rispetto alle tetracicline il metronidazolo risulterebbe più rapido e forse anche modestamente attivo sulle teleangectasie, ma ha maggiori problemi di tollerabilità, anzitutto quello di escludere tassativamente la contemporanea assunzione di alcol (effetto "antabuse-like"), ancora, ma molto raramente, si sono rilevati anche più importanti effetti collaterali quali neuropatia sensitiva e leucopenia. In Europa vi è un consenso generale al suo impiego, deducibile anche dalla trattativa; valgano ad esempio le indicazioni prescrittive di Grosshans¹²: metronidazolo 250 mg x 2/die per un mese poi 250 mg/die per un mese, infine 125 mg/die per 1-6 mesi.

Isotretinoina orale

Limitate le ricerche riguardanti l'isotretinoina, qualche dato d'indubbio interesse è però deducibile: l'asserita efficacia in tutte le ricerche, la risposta ottenibile anche a dosi basse (10 mg/die) e su tutti i sintomi, comprese le telangiectasie e le forme granulomatose. Decisamente importante la risposta (non altrimenti ottenibile) nel rinofima, dove viene riferita una netta riduzione volumetrica. Va sottolineata inoltre l'ovvia e tassativa necessità di operare una corretta selezione del paziente, escludendo opportunamente le controindicazioni all'uso del farmaco, e di rispettare i controlli biochimici come pure i programmi di prevenzione della gravidanza, tanto più che il prodotto non è registrato per quest'indicazione.

Il controllo dell'eritema vasomotorio

Non pochi farmaci sono stati proposti per il controllo, decisamente problematico del "flush" (acido acetilsalicilico, propanololo, naloxone, clonidina), sebbene nessuna ricerca ne convalidi l'utilità e dall'unica riguardante la clonidina, che la raffronta in doppio cieco col placebo, non emerga una superiore efficacia. Tuttavia alcuni pazienti rispondono e, considerato quanto questo sintomo sia mal tollerato varrebbe la pena di verificare l'efficacia di tali approcci con ulteriori studi. Per la clonidina sembrano essere sufficienti dosaggi assai bassi (un quarto di compressa da 2,5 mg al giorno).

La patologia gastroenterica e la sua terapia in relazione alla rosacea

La questione del ruolo di *Helicobacter pylori* nella rosacea è tuttora dibattuta, come pure se la sua eradicazione migliori o risolva la rosacea, anche perché in genere gli antibiotici sistemici ed il metronidazolo usati nella terapia anti-*Helicobacter* sono attivi sulla rosacea stessa. Comunque, accanto a ricerche che ne negano il ruolo, vi sono altre che lo sottolineano, compresi gli studi approfonditi di Rebora e della scuola genovese¹³. È chiaro come, in presenza di patologia che ci orienti e/o del riscontro dello stesso *H. pylori*, la sua eradicazione sia indicata.

Più recentemente, sempre la scuola genovese ha pubblicato una ricerca¹⁴ ove viene sottolineata la presenza a livello intestinale di SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*) in quantità significativamente più elevata nei pazienti con rosacea rispetto ai controlli. L'eradicazione di SIBO, effettuata con la rifaximina, antibiotico non assorbibile, ha condotto alla risoluzione della rosacea, risultato che si mantiene, a detta degli stessi autori, per almeno nove mesi¹⁴.

Terapia topica

Si dispone di due topici, metronidazolo ed acido azelaico, con attività ed efficacia ampiamente documentate. Il problema, essendo nota la facile irritabilità della cute affetta da rosacea, è la tollerabilità sia dei due prodotti citati sia di quella, assai spesso minore, degli altri topici proposti.

Metronidazolo (0,75-1%). Rebora⁸ elenca 24 studi, dei quali 19 giudicati di buon livello e cinque che trattano la comparazione con una terapia sistemica con tetracicline. Sono inoltre disponibili i dati di confronto con acido azelaico e con altri topici, e non sono poche le revisioni finora pubblicate. Risulta documentata l'efficacia della monosomministrazione giornaliera mentre vengono dichiarate irrilevanti le differenze tra le due concentrazioni e tra i diversi veicoli¹⁵.

In uno studio viene dimostrata l'equivalenza tra una sola applicazione di metronidazolo rispetto alla duplice applicazione giornaliera di acido azelaico, mentre in altri studi sembrerebbe leggermente superiore l'acido azelaico; si può concludere per differenze clinicamente poco rilevanti tra i due composti¹⁶. Diversa invece la tollerabilità: due ricerche attestano una migliore tollerabilità di metronidazolo 1% rispetto all'acido azelaico.

Acido azelaico (15-20%). Più recente (del 1999 la prima pubblicazione) del metronidazolo ed altrettanto ben studiato, è decisamente efficace: sia alla concentrazione del 20% in crema che del 15% in gel come si evince dalla completa valutazione di Thiboutot et al.¹⁷ (analisi di due lavori di fase III), la quale mostra che, dopo il trattamento di casi di rosacea papulo-pustolosa, si rileva una riduzione delle lesioni infiammatorie del 51-58% a fronte del 38-40% ottenuto col veicolo. Non vi sono differenze significative tra l'applicazione per una volta al dì e quella per due volte al giorno.

Metronidazolo ed acido azelaico: le terapie combinate e quelle di mantenimento

Esistono ricerche che attestano l'efficacia delle terapie combinate: associando doxiciclina 100 mg o a basso dosaggio con metronidazolo topico o con acido azelaico 15%, si otten-

gono usualmente risultati superiori a quelli ottenuti con i singoli componenti. Inoltre l'aggiungere ad un antibiotico ad alto dosaggio di un topico con effetto battericida, con riferimento a quanto noto nel caso dell'acne (non esistendo studi specifici sulla rosacea), ha tutti i presupposti per limitare od annullare l'insorgenza di ceppi antibiotico-resistenti.

A fronte dei notevoli tassi di recidiva subentranti alla sospensione della terapia, abbiamo rinvenuto due sole ricerche (in doppio cieco) che trattino le terapie per prevenire la recidiva. Nello studio di Dahl et al.¹⁸, soggetti con rosacea risolta dopo l'uso dell'associazione tetraciclina + metronidazolo topico sono stati sottoposti a terapia di mantenimento per 6 mesi col solo metronidazolo o col suo eccipiente: la percentuale dei pazienti esenti da recidiva era pari a 77% nel gruppo trattato con metronidazolo topico, a fronte del 58% di coloro che applicavano il solo veicolo. Dieci anni più tardi è stata pubblicata la ricerca di Thiboutot et al.¹⁹: soggetti efficacemente trattati con doxiciclina (100 mg) e acido azelaico 15% venivano destinati a sei mesi di trattamento col solo acido azelaico o col veicolo. Il farmaco manteneva in remissione il 75% dei trattati.

Gli altri topici e le loro associazioni: dal benzoilperossido ai retinoidi

Per quanto riguarda il benzoilperossido, la sua efficacia, che appare accertata, è limitata dalla sua cattiva tollerabilità e l'associarlo ad antibiotici (eritromicina e clindamicina) attenua ma non risolve il problema. Più tollerata la permetrina, attiva dove vi sia elevata presenza di *Demodex* ma non più efficace dei due classici prodotti succitati. Posta in seri dubbi l'efficacia di pimecrolimus e tacrolimus che in qualche caso indurrebbero reazioni rosaceiformi. Diverso il caso dei retinoidi topici che, ad acuzie controllata e con le molecole meno irritanti (ad esempio, retinaldeide), avrebbero un ruolo nella rosacea specie in presenza di cospicuo "photoaging" associato.

Dalla chirurgia ai laser

Eritema persistente e non rispondente alla terapia, ma soprattutto telangiectasie (accanto al rinofima), risultano essere le indicazioni per un impiego dei laser e dei sistemi a luce pulsata. Mancano studi controllati, specie a confronto con altre terapie ed abbiamo rinvenuto una sola ricerca con valutazione strumentale (spettrofotometrica) dell'efficacia²⁰, ma il numero delle ricerche che ne documentano l'efficacia è in continuo aumento. Nella terapia del rinofima risulta efficace affiancare la tradizionale terapia chirurgica e non mancano casistiche abbastanza consistenti.

Adattamento della terapia ai sottotipi

Alcune revisioni, *in primis* quella di Odom et al.²¹, precisano la terapia in relazione ai sottotipi, premesso che sarebbe altrettanto valido considerarla in relazione ai singoli sintomi.

Sottotipo 1: la rosacea eritemato-telangiectasica presenta non poche difficoltà al trattamento. Per quanto riguarda l'eritema, se espressione di un processo infiammatorio, risponderà a tutti farmaci dotati di attività antiflogistica. Ove occorra, possono essere utilizzati non solo i presidi per via topica ma anche i vari agenti sistemici; se all'eritema si associa "photoaging", i retinoidi anche topici possono essere presi in considerazione. La componente telangiectasica è quella che poco risponde a tutto; esaurite le scarse possibilità dei farmaci, si deve ricorrere alla terapia laser. L'eritema vasomotorio ("flush") è altrettanto difficile da affrontare; non sono infatti molti i pazienti che rispondono alla terapia.

Sottotipo 2: la forma papulo-pustolosa è la più facile da trattare ed un certo numero di casi risponde alla terapia topica. Ovviamente le forme con grading più elevato richiedono la terapia sistemica, dalle tetracicline al metronidazolo, da abbinarsi in genere ai prodotti topici.

Sottotipo 3: nella rosacea conglobata, specie se è di recente insorgenza, si può contare su una risposta agli antibiotici ad alte dosi; i retinoidi sistemici possono condurre a una riduzione volumetrica anche del rinofima. Ultima soluzione di quest'ultima forma, la chirurgia e laser-terapia.

Sottotipo 4: la rosacea oculare non è facile da trattare; nelle forme lievi si abbina una cauta detersione all'uso di antibiotici topici ad uso oftalmico. Alcune ricerche avvalorano l'impiego di tetracicline e doxiciclina.

Conclusioni

Alla luce delle attuali acquisizioni, la terapia antibiotica sistemica tradizionale è tuttora uno dei pilastri sui quali si basa la terapia della rosacea. Il miglioramento delle conoscenze su efficacia e tollerabilità dei farmaci consente di effettuare una scelta in quest'ambito. Il problema di un'eventuale induzione di resistenza purtroppo non può essere limitato od annullato dall'indicazione di usare gli antibiotici per tempi brevi, essendo noto come proprio al protrarsi della terapia sia connessa la prevenzione delle recidive.

In attesa di disporre dei bassi dosaggi di doxiciclina, che ci consentirebbero di esplicitare la necessaria attività antinfiammatoria senza questo rischio, non ci resta che proseguire, una volta consolidato il risultato, con metronidazolo topico e/o acido azelaico, anch'essi verosimilmente in grado di limitare e sicuramente atti a ridurre le recidive. Entrambi costituiscono il secondo pilastro della terapia della rosacea: da soli appaiono in grado di risolvere un discreto numero di casi, abbinati alla terapia antibiotica sistemica ne potenziano l'efficacia. Per quanto riguarda gli altri topici, difficilmente superano in efficacia il metronidazolo e quando lo superino sono comunque meno tollerati, e pertanto il loro ruolo appare assai limitato. Rimangono da considerare le forme resistenti alle terapie citate. L'isotretinoina per via sistemica, con le note precauzioni, può allora offrire delle soluzioni. L'isotretinoina topica appare attiva sulla componente della rosacea legata al "photoaging".

In conclusione, se spesso risulta arduo od illusorio conseguire una guarigione, miglioramenti certi e remissioni assai durature sono degli obiettivi perseguibili, quando la terapia sia ben condotta.

Bibliografia

- 1 Cunliffe WJ, Gollnick H. *Acne. Diagnosis and management*. London: Martin Dunitz 2001 [Monografia].
- 2 Pochi P, Shalita A, Strauss J, et al. *Report of the Consensus Conference on Acne Classification*. J Am Acad Dermatol 1991;24:495-500 [Review e Consensus Report].

- 3 Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, et al. *Management of Acne. A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*. J Am Acad Dermatol 2003;49:S1-38 [Review].
- 4 Strauss J, Krowchuk D, Leyden J, et al. *Guidelines of care for acne vulgaris management*. J Am Acad Dermatol 2007;56:651-63 [Linee Guida].
- 5 Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. *New insight into the management of acne. An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group*. J Am Acad Dermatol 2009;60:S1-50 [Review].
- 6 Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. *Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea*. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-7 [Linee Guida].
- 7 van Zuuren EJ, Gupta AK, Gover MD, et al. *Systematic review of rosacea treatments*. J Am Acad Dermatol 2007;56:107-15 2008 [Review].
- 8 Rebora A. *Papulopustular rosacea*. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, editors. et al. *Evidence-based Dermatology*. BMJ Books 2008 [Capitolo di libro].
- 9 Nielsen PG. *The relapse rate for rosacea after treatment with either oral tetracycline or metronidazole cream*. Br J Dermatol 1983;109:122 [Studio comparativo].
- 10 Nielsen PG. *A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea*. Br J Dermatol 1983;109:63-5 [Studio randomizzato controllato].
- 11 Webster GF. *Rosacea*. Med Clin North Am 2009;93:1183-94 [Review].
- 12 Saurat J-H, et al. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 4th edn. Paris: Masson 2004, pp. 853-6 [Capitolo di libro].
- 13 Rebora A, Drago F. *Helicobacter pylori and rosacea*. J Am Acad Dermatol 2000;43:884 [Expert Opinion].
- 14 Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. *Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:759-64 [Studio randomizzato controllato].
- 15 Yoo J, Reid DC, Kimball AB. *Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter?* J Drugs Dermatol 2006;5:317-9 [Meta-analisi].
- 16 Liu RH, Smith MK, Basta SA, Farmer ER. *Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials*. Arch Dermatol 2006;142:1047-52 [Review].
- 17 Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. *Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies*. J Am Acad Dermatol 2003;48:836-45 [Studi randomizzati controllati].
- 18 Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. *Topical metronidazole maintains remissions of rosacea*. Arch Dermatol 1998;134:679-83 [Studio in aperto con successiva fase randomizzata controllata].
- 19 Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, Rich P. *A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy*. J Drugs Dermatol 2009;8:639-48 [Studio in aperto con successiva fase randomizzata controllata].
- 20 Kawana S, Ochiai H, Tachihara R. *Objective evaluation of the effect of intense pulsed light on rosacea and solar lentigines by spectrophotometric analysis of skin color*. Dermatol Surg 2007;33:449-54 [Studio in aperto con valutazione strumentale].
- 21 Odom R, Dahl M, Dover J, et al; National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *Standard management options for rosacea, part 2: options according to subtype*. Cutis 2009;84:97-104 [Consensus Report].

Vitiligine

T. Lotti, P.G. Calzavara-Pinton, M. Picardo, L. Naldi, G. Buggiani, S. Berti

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI ¹⁻³

Disordine primitivo acquisito della pigmentazione, caratterizzato dalla comparsa di chiazze acromiche o ipocromiche a livello di cute, mucose e annessi cutanei (peli e capelli). La sua eziopatogenesi è sconosciuta. Talora, la vitiligine si associa ad altre patologie di interesse internistico e/o dermatologico, a presunta o accertata patogenesi autoimmune.

Un possibile ruolo di fattori genetici è suggerito dal fatto che il 20-40% dei soggetti con vitiligine ha uno o più parenti affetti da tale malattia. È stato ipotizzato che il singolo soggetto erediti una predisposizione alla malattia per via poligenica o con ereditarietà autosomica dominante legata a un gene con penetranza variabile.

Classificazione ⁴

Si raccomanda di utilizzare la classificazione clinica della vitiligine che distingue due forme:

1. *vitiligine non segmentale*. Disordine acquisito della pigmentazione caratterizzato da spot bianchi, spesso simmetrici, e da perdita sostanziale di melanociti epidermici e/o follicolari funzionalmente attivi. Abitualmente le aree depigmentate tendono ad allargarsi;
2. *vitiligine segmentale*. Lesioni limitate a un segmento, non progressive verso la forma generalizzata e caratterizzate dalla presenza di peli spesso completamente bianchi.

Precedentemente invece si distinguevano diverse varianti cliniche:

1. *vitiligine generalizzata*: macule o macchie simmetriche o distribuite casualmente sulla maggior parte della superficie cutanea. Rappresenta la forma più frequente, sia in età adulta che pediatrica. La tendenza è verso la spontanea e progressiva diffusione, fino alla forma generalizzata, nell'arco degli anni, anche se con periodi di stabilità o con occasionali repigmentazioni, che tuttavia rimangono spesso parziali. L'interessamento delle mucose si osserva in circa il 70% dei casi; quando le lesioni interessano aree periorificali, come i genitali e le labbra, sembra che la progressione della patologia sia più probabile. Nell'ambito della vitiligine generalizzata vengono distinte tre forme cliniche, che rappresentano le potenziali fasi evolutive della malattia stessa, dal minore coinvolgimento cutaneo al massimo possibile:
 - a. la *vitiligine acro-faciale* è caratterizzata dall'interessamento preminente del viso e delle estremità più distali degli arti. A livello dell'estremità cefalica la depigmentazione si concentra nelle regioni periorificali;

- b. nella *vitiligine volgare* sono presenti lesioni multiple, con una distribuzione caratteristica in alcune aree, quali quelle fotoesposte, le regioni periorifciali, le pieghe e la cute fisiologicamente iperpigmentata, come l'areola mammaria ed i genitali esterni. L'importanza dei microtraumi ripetuti, legati allo sfregamento, spiega ulteriormente la localizzazione preferenziale in corrispondenza delle zone di compressione da parte degli indumenti intimi o della cintura, come pure nelle aree sovrastanti le prominenze ossee, quali le spalle, la regione sacrale, la spina iliaca, il ginocchio, la cresta tibiale, la regione malleolare, il dorso delle mani e dei piedi. L'interessamento del cuoio capelluto è evidenziato dalla crescita di una ciocca di capelli bianchi. Un evento piuttosto frequente e che sembra mostrare caratteristiche di familiarità è un precoce incanutimento dei capelli;
 - c. la *vitiligine universale* è caratterizzata dall'estensione della depigmentazione alla quasi totalità della superficie cutanea, con risparmio di poche aree di cute "normale" che, per contrasto, appare iperpigmentata e "anomala";
2. *vitiligine localizzata*: colpisce una sola regione corporea. Nel suo contesto, si distinguono i seguenti sottogruppi:
- a. *vitiligine focale*: la sede di comparsa delle lesioni è casuale. Si tratta di una o più lesioni di vitiligine che si localizzano in una sola regione corporea, ma senza una precisa distribuzione dermatomera;
 - b. *vitiligine unilaterale o segmentale*: lesioni che si dispongono nelle aree tipiche di uno o più dermatomeri. La vitiligine segmentale costituisce il 16% circa di tutti i casi di vitiligine. Presenta caratteristiche evolutive distintive, quali l'esordio precoce e l'estensione rapida delle lesioni al dermatomero di riferimento, che si completa di regola nell'arco di un anno per restare poi stabile nel tempo. La depigmentazione si estende ad un solo dermatomero in circa il 90% dei casi, a due o più dermatomeri nel rimanente 10%. Le lesioni multiple colpiscono solitamente dermatomeri non adiacenti nel medesimo emisoma, anche se le forme bilaterali non sono eccezionali. La sede più frequentemente colpita è l'area del trigemino, seguita dal tronco, dal collo e dagli arti. Quando le lesioni interessano zone coperte da peli terminali, la poliosi è la norma, così come l'interessamento delle mucose eventualmente presenti nel dermatomero colpito; tuttavia, nessuno di questi due fattori influenza la prognosi di questa forma. È la forma più frequente in età pediatrica e differisce dalle altre varianti cliniche di vitiligine per molte caratteristiche, tra cui la minor risposta alle comuni terapie, la più bassa età d'insorgenza, la rarità del fenomeno di Koebner (5%) e una minor associazione con le malattie autoimmuni (3,4%);
 - c. *vitiligine mucosa*: interessa solo le mucose e le semimucose.

Varianti cliniche in età pediatrica

La variante più comune della vitiligine in età pediatrica è la vitiligine volgare (38,1%), seguita dalla vitiligine focale (34,6%), segmentale (19,4%), acrofaciale (7,6%) e poi dalla forma universale (0,4%). Nell'età pediatrica risulta particolarmente frequente rispetto all'età adulta la variante segmentale.

Fenomeno di Koebner/Köbner ⁵

Conosciuto anche come *isomorfismo reattivo*, identifica un fenomeno di replicazione delle caratteristiche cliniche di malattia su cute precedentemente indenne, a seguito di un trauma fisico/meccanico (taglio, abrasione, scarificazione) o chimico (ustione). La comparsa del fenomeno di Koebner è stata messa in relazione con il grado di attività della malattia, potendo avere quindi un valore prognostico. Ulteriori dati sono necessari per confermare questa ipotesi. Comunque, si *raccomanda* di informare attentamente i pazienti affetti da vitiligine della presenza di tale fenomeno e dell'eventualità che traumi iatrogeni, come trattamenti medici e/o estetici (quali depilazione, peeling, tatuaggi, ecc.), possano provocare la comparsa di nuove lesioni di vitiligine nella sede interessata da tali procedure.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale ⁶⁻¹⁰

La vitiligine colpisce lo 0,5-2% della popolazione mondiale, senza significative differenze geografiche o etniche.

Età più colpite

Le stime che riguardo l'età media di insorgenza di malattia non sono univoche, variando dai 13 ai 24 anni di età a seconda degli studi. Nel 50% dei casi inizia in età pediatrica. La più frequente età di insorgenza della vitiligine in età pediatrica è fra 4-8 anni.

Storia familiare

L'11,1% dei casi di vitiligine dell'età pediatrica presenta una storia familiare positiva e lo 0,6% più di un membro affetto. È stato inoltre dimostrato che un esordio precoce della vitiligine in età pediatrica è associato a una storia familiare positiva.

Per quanto riguarda ereditarietà e familiarità di malattia, le stime più conservative indicano che circa il 20% dei soggetti con vitiligine riferisce la presenza della stessa malattia nei parenti di primo grado. Il pattern di aggregazione familiare della vitiligine non sembra in accordo con un modello mendeliano semplice. È stato proposto che più alleli recessivi, in differenti loci autosomici, possano interagire nello sviluppo della vitiligine. Gli studi di associazione con gli antigeni maggiori di istocompatibilità (HLA) non sono conclusivi e suggeriscono l'esistenza di associazioni eterogenee nei diversi gruppi etnici. Negli studi più recenti non è stata dimostrata nessuna associazione statisticamente significativa con gli antigeni del sistema HLA. *Non è raccomandata* l'esecuzione di indagini genetiche a scopo classificativo o prognostico-terapeutico.

Sesso

Non esiste una predilezione particolare per uno dei due sessi, anche per la vitiligine che insorge in età pediatrica.

Impatto psicologico e sociale ¹¹

La vitiligine è spesso motivo di diminuzione della qualità della vita e dell'autostima del paziente.

È stato ripetutamente documentato, con l'utilizzo di differenti strumenti psicometrici, che la vitiligine ha un impatto sulla qualità di vita dei pazienti ed interferisce con lo stato di benessere psico-fisico e con le relazioni sociali. Ben il 75% degli affetti considera questa malattia sfigurante o intollerabile, ed in alcune aree del mondo essa è considerata una causa di segregazione sociale.

Vi sono evidenze che indicano come un intervento di supporto psicologico di tipo cognitivo-comportamentale possa avere un impatto sulla progressione della malattia.

Decorso e prognosi ^{12, 13}

La vitiligine compare nel 50% dei casi prima dei vent'anni, spesso dopo eventi psico-emozionali rilevanti, ustioni o abrasioni cutanee. L'esordio ed il decorso sono alquanto vari e imprevedibili. Di solito, la prima manifestazione consiste in una o più piccole macule bianche a margini convessi, che tendono ad allargarsi in senso centrifugo. La progressione si ha nel 74% dei casi, può essere lenta o rapida, coinvolgendo gran parte o tutta la superficie cutanea o rimanendo confinata in un'area ristretta. Durante l'evoluzione, possono verificarsi peggioramenti improvvisi dovuti a cause precipitanti di vario tipo (stress psicologici o fisici): pur non essendo disponibili conferme da studi epidemiologici, l'insorgenza della malattia è spesso messa in relazione con eventi stressanti, come un lutto o la perdita del lavoro.

Solo in una piccola percentuale di casi (1,3% secondo alcune stime) si registra un miglioramento spontaneo, anche fino a guarigione, in seguito a circostanze non conosciute. I fenomeni di repigmentazione spontanea delle lesioni, che si verificano nel 10-20% dei pazienti, più frequentemente nei giovani, danno origine ad un quadro clinico detto *vitiligine maculata*. Solitamente il processo interessa le lesioni localizzate in sedi fotoesposte e la repigmentazione origina dai melanociti residui dei follicoli piliferi. Gli isolotti pigmentati si estendono in maniera centrifuga per poi confluire, ma raramente riescono a produrre una copertura omogenea, esteticamente ottimale.

La vitiligine fulminante, che si generalizza a tutta la superficie corporea nell'arco di poche settimane, rimane un evento eccezionale.

La vitiligine segmentale, che in molte casistiche comprende il 10-20% delle forme cliniche analizzate, sembra insorgere nel soggetto più giovane e avere un decorso più rapido rispetto alla vitiligine generalizzata: nell'89% delle forme segmentali, l'attività di malattia cessa spontaneamente dopo 11-25 mesi di rapida espansione. La forma segmentale, inoltre, è più raramente associata con malattie immuno-mediate, con il fenomeno di Koebner e con eventi stressanti.

Eziopatogenesi ^{3, 14-17}

La patogenesi della vitiligine non è ancora del tutto conosciuta e molte ipotesi per stabilire la causa della distruzione dei melanociti sono in corso di verifica sperimentale e clinica.

I fattori genetici sono ritenuti rilevanti nella predisposizione e nello sviluppo della vitiligine, che sarebbe ereditata dal singolo soggetto per via poligenica o con ereditarietà autosomica dominante legata ad un gene con penetranza variabile. In una limitata casistica si è visto che gemelli monozigoti sviluppano entrambi la malattia. Un numero sempre più alto di studi recenti sembrano di volta in volta associare la vitiligine ad un difetto nel gene della catalasi (Cat), ad un locus del cromosoma 2 (gene Vit1), ad una regione del cromosoma 1 (AIS1), ad aplotipi specifici HLA.

I meccanismi responsabili della comparsa di macchie amelanotiche sembrano peraltro molteplici. Pertanto la vitiligine viene oggi interpretata come una sindrome (non una malattia) nella quale diversi fattori causali possono, da soli o in sinergia, indurre la scomparsa dei melanociti cutanei ed extracutanei in soggetti geneticamente predisposti.

Le principali ipotesi sulla patogenesi della vitiligine possono essere riassunte come segue:

1. *Ipotesi neurale.* L'ipotesi neurale si fonda sulla possibile liberazione dalle terminazioni nervose di mediatori neurochimici tossici per il melanocita. Nei pazienti con vitiligine sono state riportate anomalie nella secrezione di β -endorfina e met-enkefalina e un'aumentata immunoreattività per il neuropeptide Y (NPY) e per il peptide intestinale vasoattivo (VIP). Ancora non sono del tutto noti gli effetti dei neuropeptidi sui melanociti, tuttavia il sistema nervoso sembra poter giocare un ruolo attivante i melanociti attraverso la secrezione del calcitonin gene-related peptide (CGRP).
2. *Ipotesi metabolica/autocitotossica.* Secondo questa ipotesi, la vitiligine sarebbe interpretabile come una malattia dell'intera epidermide in cui si realizza un complesso squilibrio biochimico che porta alla diretta inibizione della sintesi di tirosinasi e quindi di melanina. A questa ipotesi se ne affianca una fra le più attuali, la cosiddetta *ipotesi radicalica*, che considera la generazione di radicali liberi ed il conseguente "stress ossidativo" come possibili meccanismi d'insorgenza del danno a carico dei melanociti. Nell'epidermide dei soggetti con vitiligine sono state riscontrate diverse alterazioni dei sistemi antiossidanti e *scavenger* dei radicali liberi (catalasi, superossido-dismutasi, vitamina E, ubiquinone, glutatione perossidasi), sia a livello dei melanociti che dei cheratinociti. Nel plasma e nelle urine dei soggetti con vitiligine, in relazione alla fase di attività della malattia, sono stati riscontrati livelli di catecolamine e dei relativi metaboliti significativamente superiori rispetto a quelli che si rilevano nei soggetti normali. Molti pazienti riferiscono l'insorgenza della malattia in seguito ad uno stress emotivo, che potrebbe essere la causa dell'alterato rilascio di catecolamine. L'elevata concentrazione di catecolamine potrebbe dare luogo ad un fenomeno di vasocostrizione e di ipossia a livello cutaneo, con conseguente accumulo di radicali dell'ossigeno.
3. *Ipotesi autoimmunitaria.* Numerose evidenze cliniche e sperimentali hanno dimostrato il ruolo di una reazione autoimmunitaria nella patogenesi della vitiligine, in particolare sottolineando il coinvolgimento di autoanticorpi e di linfociti T autoreattivi rivolti contro antigeni dei melanociti e/o dei cheratinociti. Nell'80% circa dei pazienti con vitiligine non segmentaria è riscontrabile la presenza di autoanticorpi rivolti contro antigeni melanocitari, che nei soggetti sani sono presenti in una percentuale vicina al 10%. Sul piano funzionale, tali autoanticorpi sono forniti di attività citotossica sia complemento-mediata che anticorpo-dipendente (*antibody de-*

pendent cellular cytotoxicity – ADCC). Peraltro, la risposta immune autoanticorpale può essere considerata sia come la causa del danno dei melanociti sia, più semplicemente, come la risposta secondaria al danno che il melanocita ha subito da parte di altri meccanismi.

In base ai dati disponibili una reazione immune cellulo-mediata primaria o secondaria viene da molti autori considerata il meccanismo patogenetico di vitiligine più probabile. In vicinanza dei melanociti apoptotici è stata documentata la presenza di linfociti T citotossici, con un rapporto fra linfociti CD8+/CD4+ notevolmente aumentato. A livello della cute perilesionale, i linfociti esprimono a livelli elevati i comuni marker di attivazione, come dimostrato dall'aumentata espressione degli antigeni HLA di classe II (-DR) e del recettore per l'interleuchina (IL)-2 (CD25) nelle immediate vicinanze delle zone di deplezione melanocitaria.

In aggiunta a tali aberrazioni linfocitarie, sono state documentate alterazioni anche a carico dei cheratinociti e dei melanociti, rispettivamente con aumentata espressione di HLA-DR II e *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1. È stato dimostrato che le cellule pigmentate, oltre ad essere le cellule bersaglio primarie della citotossicità mediata dalle cellule T, mostrano anche capacità fagocitica e possono presentare gli antigeni alle cellule T che esprimono antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II. L'incremento dell'ICAM-1 sulla superficie melanocitaria sembrerebbe responsabile dell'aumentata adesione linfocita-melanocita e del conseguente effetto citotossico.

Molte citochine infiammatorie e/o immunomodulanti, per esempio IL-2 e IL-6, sembrano essere quantitativamente alterate in corso di vitiligine. La ridotta produzione di *tumor necrosis factor* (TNF)- α e *granulocyte-monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF) sembrerebbe spiegare la scarsa reazione infiammatoria che si osserva in corso di vitiligine.

Nei soggetti con vitiligine è stato anche documentato un rilevante aumento dei linfociti T circolanti che esprimono sulla loro superficie uno specifico "homing receptor" per la pelle, il CLA (*cutaneous lymphocyte-associated antigen*), capaci di riconoscere e quindi di lisare cellule melanocitarie HLA-A*201+Melan-A/Mart-1+.

È stata recentemente proposta l'ipotesi che la distruzione dei melanociti possa avvenire mediante un meccanismo di apoptosi. Citochine come IL-1, interferon (IFN)- γ e TNF- α , rilasciate da linfociti, cheratinociti e melanociti potrebbero iniziare l'apoptosi.

Resta comunque ancora da stabilire se le specifiche alterazioni immunologiche osservate in corso di vitiligine siano la causa o la conseguenza della malattia, cioè se tali alterazioni siano primitive o secondarie a un danno a carico dei melanociti già scatenato da altre cause.

DIAGNOSI

Clinica – morfologia, distribuzione ed evoluzione delle lesioni

La diagnosi di vitiligine è *essenzialmente clinica*. Si rileva la presenza di chiazze ipo-amelannotiche cutanee ben circoscritte, di forma ovalare o rotondeggiante, a volte figurate, lineari o zosteriformi, con diametro variabile da pochi millimetri a parecchi centimetri, a margini

ben distinti più o meno regolari. Raramente il margine esterno della chiazza acromica può essere iperpigmentato o eritematoso e pruriginoso (vitiligine infiammatoria). In alcuni casi si possono notare, al margine della lesione, uno o due colori intermedi fra quello della cute affetta e della cute sana (vitiligine tricromica, vitiligine quadricromica).

Di solito, il colore all'interno della chiazza è uniforme. Possono tuttavia essere presenti macule pigmentate di dimensioni variabili, specialmente in prossimità dello sbocco dei follicoli piliferi. Infatti, la vitiligine si caratterizza per l'inattivazione funzionale o, secondari ad alcuni autori, la scomparsa completa, dei melanociti epidermici. Tale fenomeno, che avviene in modo variabile durante l'evoluzione della macchia, può non coinvolgere i melanociti presenti a livello dei bulbi piliferi contenuti all'interno della chiazza acromica, che manterranno pertanto una colorazione normale o quasi normale. Ciò sembra dovuto ad uno specifico fenotipo dei melanociti bulbari, diverso da quello degli epidermici, che li renderebbe insensibili agli agenti lesivi. Il fenomeno della leucotrichia è quindi considerato un fattore prognostico sfavorevole per l'evoluzione della malattia e la risposta ai trattamenti.

All'esordio, le lesioni sono in genere poco numerose e localizzate simmetricamente nelle zone scoperte, soprattutto viso ed estremità; col tempo, la tendenza comune è verso la progressione (74% dei casi), sebbene le diverse forme cliniche possano avere un decorso differente. La vitiligine colpisce preferenzialmente alcune aree, quali appunto il viso (in particolare, le zone periorifiziari), il collo, le ascelle, i genitali, i gomiti, le mani, le ginocchia e i piedi, anche se può colpire tutte le regioni cutanee. La comparsa di lesioni mucose e palmo-plantari sembrerebbe caratteristica delle popolazioni a più intensa pigmentazione razziale.

Nel 30% dei casi è descritta la reazione isomorfa di Koebner, per cui ad un trauma cutaneo fa seguito la formazione di una macchia di vitiligine nella sede della lesione: questo fenomeno riveste una enorme importanza cosmetologica, perché soggetti con vitiligine, attiva o latente, potranno mostrare esiti acromici permanenti dopo peeling chimici, epilazione, ecc. Secondo lo score parametrico quantitativo denominato VASI (*Vitiligo Area Scoring Index*), la superficie corporea può essere divisa in 5 aree: mani, estremità superiori, piedi, estremità inferiori, tronco. In ciascuna regione il VASI è pari al prodotto delle hand unit (1% per unit) per la percentuale di depigmentazione di ciascuna hand unit. Inoltre la VETF (*Vitiligo European Task Force*) ha proposto di classificare la vitiligine valutandone l'estensione, lo stadio di malattia (*staging*) e la progressione di malattia (*spreading*).

Manifestazioni associate/comorbidità^{18,19}

Alle macchie cutanee possono talora associarsi leucotrichia (9-45%), irite (10-40%), alterazioni pigmentarie della coroide, alterazioni dello strato pigmentato della retina, deficit uditivi, alopecia areata, nevo di Sutton, talora associati ad altre patologie di presunta o accertata patogenesi autoimmune, quali ipo- o ipertiroidismo, anemia perniciosa, malattia di Addison, diabete mellito di tipo 1, gastrite atrofica autoimmune, sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, e sindromi autoimmuni polighiandolari.

Nei soggetti affetti da vitiligine, così come nei familiari di primo grado apparentemente non affetti, è significativamente più elevata (20-30%) rispetto ai controlli la presenza di autoanticorpi organo-specifici, soprattutto rivolti contro autoantigeni tiroidei e della mucosa gastrica.

La determinazione della funzionalità tiroidea è *raccomandata* in ogni soggetto con vitiligine al momento della diagnosi e periodicamente durante il decorso di malattia.

È *raccomandato* eseguire uno screening autoanticorpale (ANA, ENA, anti-dsDNA) almeno una volta nella storia di malattia del soggetto affetto da vitiligine.

L'incidenza di malattie neoplastiche cutanee quali cheratosi attinica, epitelioma basocellulare e spinocellulare nel paziente con vitiligine è minore rispetto ai controlli, mentre l'incidenza di melanoma maligno è leggermente aumentata, ma la sopravvivenza è molto superiore rispetto a quanto riscontrato nel soggetto normale. La protezione solare sistematica, e l'astensione dall'uso di lettini solari e lampade abbronzanti, è comunque *fortemente consigliata*.

Anche i pazienti pediatrici affetti da vitiligine presentano un'associazione con altre patologie autoimmuni ed in particolare con il nevo di Sutton (7,2%) e con l'alopecia areata (0,4%). Inoltre è stata documentata una significativa incidenza di malattie tiroidee in pazienti pediatrici affetti da vitiligine non segmentale.

Aspetti istopatologici ^{20, 21}

L'istopatologia della vitiligine è caratterizzata dall'assenza di melanociti e di melanina nell'epidermide delle lesioni stabilizzate. Dopo colorazione con ematosilina/eosina si noterà la mancanza di melanociti e, di solito, un infiltrato linfocitario nel derma papillare e superficiale al margine della chiazza. La DOPA-reazione risulta negativa all'interno della chiazza, ed intensamente positiva al bordo, se questo è pigmentato. L'assenza di melanociti nelle lesioni inveterate viene confermata anche dalla colorazione con immunoperossidasi per la proteina S-100 e dalla microscopia elettronica.

Questi dati sono stati recentemente confutati da una esperienza sperimentale che evidenzia come in realtà, all'interno della lesione acromica, siano evidenziabili dei melanociti, pur profondamente alterati.

Altri aspetti riscontrabili nella vitiligine sono: la presenza di linfociti nel derma superficiale, più frequente nelle lesioni con tendenza all'estensione e nella vitiligine infiammatoria, la comparsa di corpi di amiloide in seno al derma e la localizzazione di melanina nei macrofagi del derma nei soggetti con pelle più scura.

A livello delle aree perilesionali della vitiligine in fase attiva è riscontrabile un modico infiltrato infiammatorio.

I melanociti disposti a livello della giunzione dermo-epidermica nelle aree circostanti ai margini delle lesioni attive sono soliti presentare, all'indagine microscopica ed ultrastrutturale, svariate anomalie. Analogamente i melanociti provenienti da aree perilesionali e posti in coltura manifestano atteggiamenti di tipo degenerativo. Essi inoltre tendono a crescere con difficoltà e muoiono prematuramente. Nella vitiligine, le alterazioni cellulari non sono limitate ai melanociti, ma riguardano anche i cheratinociti: è stata infatti osservata una degenerazione balloniforme dei cheratinociti dello strato basale, con associata spongiosi, e la presenza di un infiltrato di cellule mononucleate. Non tutti gli Autori sono concordi sull'aumento del numero di cellule di Langerhans in corrispondenza dello strato spinoso. Al microscopio elettronico si osservano depositi di materiale granulare extracellulare e foci di degenerazione vacuolare relativi ai cheratinociti dello strato basale. Significativa è la presenza, nella cute

perilesionale, di linfociti ed istiociti a localizzazione dermica superficiale. Studi immunologici hanno confermato l'incremento del numero dei linfociti, soprattutto linfociti T, in seno all'epidermide ed al derma nelle aree al margine delle chiazze ipopigmentate di vitiligine. Mediante l'applicazione di tecniche di immunofluorescenza e di immunoperossidasi è stata riscontrata la presenza di aree di interruzione focale (*focal gaps*) della colorazione della membrana basale in corrispondenza della cute perilesionale. Ulteriori indagini hanno individuato i linfociti infiltranti tra le cellule responsabili di questa interruzione della colorazione della membrana basale.

Studi di microscopia elettronica hanno permesso di osservare suggestive modificazioni ultrastrutturali delle fibre nervose del derma superficiale in corrispondenza delle lesioni di vitiligine. In particolare, sono stati riscontrati sia processi di tipo degenerativo, quali edema e rigonfiamento delle strutture nervose, che di tipo rigenerativo, generalmente rappresentati da un ispessimento della membrana basale delle cellule di Schwann e da un'incrementata attività metabolica, con aumento della densità dei mitocondri ed accrescimento del reticolo endoplasmico rugoso.

GESTIONE TERAPEUTICA 22-32

La terapia della vitiligine deve avere lo scopo di ripristinare completamente l'aspetto e le funzioni della cute. I melanociti rispondono in genere lentamente alle terapie, quindi possono essere necessari 6-12 mesi o più per ottenere buoni risultati.

Si raccomanda di non interrompere un tentativo terapeutico prima di 3 mesi dall'inizio del ciclo di trattamento.

Esistono trattamenti medici, fisici e chirurgici, anche associati. Fra questi, i più noti sono:

- fotochemioterapia con psoraleni (PUVA);
- terapia topica corticosteridea;
- fototerapia UVB a banda stretta e microfototerapia;
- terapie di associazione;
- terapie chirurgiche;
- trattamenti depigmentanti.

Fotochemioterapia con psoraleni (PUVA)

È una fototerapia in cui si sfruttano i raggi UVA (320-400) combinata all'assunzione orale (o all'applicazione topica sperimentale) di psoraleni. Gli psoraleni orali (8-metossipsoralene o 5-metossipsoralene; quest'ultimo non in commercio in Italia) si somministrano quando si deve trattare una vitiligine con estensione superiore al 20% della superficie cutanea (ma mai nei bambini sotto i 12 anni di età), alla dose di 1-2 J/cm² due ore o un'ora prima dell'irradiazione a seconda della formulazione del prodotto (micronizzata in compresse o liquida in capsule gelatinose). Ricordiamo che gli psoraleni possono essere utilizzati solo in ambito ospedaliero. Fino a pochi anni fa la PUVA-terapia rappresentava il trattamento fototerapico di prima scelta per la vitiligine. La terapia PUVA ha effetti antiproliferativi (formazione di addotti ciclobutanici sul DNA) ma anche citotossici, e può avere anche attività mutagena e

carcinogenica. Attualmente l'utilizzo della PUVA-terapia *non è raccomandato* come prima scelta. È importante che la PUVA-terapia venga eseguita solo in centri con specifica esperienza, ovvero in strutture dermatologiche ospedaliere. La PUVA-terapia è *sconsigliata* in età pediatrica e quando non sia facile stabilire la quantità di radiazione assorbita nei vari cicli terapeutici.

Fototerapia UVB a banda stretta e microfototerapia

Si basa sull'esposizione a luce UVB con picco a 311 nm (utilizzando cabine di irradiazione o particolari apparecchiature studiate appositamente per veicolare l'emissione luminosa esclusivamente sulle aree di cute affetta (microfototerapia).

Gli UVB-311 hanno dimostrato un'efficacia pressoché analoga o anche superiore a quella ottenibile con la PUVA-terapia, eliminando gli effetti collaterali collegati all'impiego degli agenti fotosensibilizzanti. A differenza di quanto dimostrato con PUVA, un significativo rischio cancerogenico degli UVB-311 non è stato dimostrato nemmeno in studi con lungo follow-up e ampie coorti di pazienti arruolati. Si *raccomanda* di preferire gli UVB-311 alla PUVA-terapia nel trattamento delle forme di vitiligine generalizzata.

La microfototerapia si basa sull'esposizione a luce UVB con picco a 308-311 nm (microfototerapia a banda stretta) limitata alle sole zone affette, ottenendo la riduzione drastica della dose totale di esposizione con il vantaggio di non aumentare il contrasto cromatico fra cute sana e vitiligoidea, e di poter differenziare la quantità di radiazioni UVB a seconda della regione corporea trattata (es. le mani hanno bisogno di una quantità di radiazioni maggiore rispetto alle palpebre, per ripigmentare).

La microfototerapia è *raccomandata* in monoterapia in soggetti affetti da vitiligine segmentale e in pazienti affetti da vitiligine simmetrica bilaterale in cui l'area coinvolta non superi il 20% della superficie corporea. Inoltre la microfototerapia è particolarmente *raccomandata* in età pediatrica, in quanto prevede il fototrattamento di aree localizzate, evitando così l'esposizione dell'intera superficie cutanea agli UV e gli effetti collaterali ad essa associati. Gli UVB a banda stretta (NB-UVB) sono *raccomandati* anche nei bambini con vitiligine generalizzata utilizzando gli stessi protocolli dell'età adulta.

Sono controindicazioni assolute alla PUVA-terapia e alla fototerapia UVB, patologie con sensibilità attinica (lupus eritematoso sistemico, xeroderma pigmentosum, porfirie, affezioni virali cutanee in fase acuta, ecc.) e l'assunzione di farmaci sistemici o topici fotosensibilizzanti.

Laser a eccimeri

Recentemente è stato studiato l'utilizzo nella terapia della vitiligine del laser ad eccimeri (XeCl), capace di emettere una luce monocromatica molto simile ai classici NB-UVB, ma diretta selettivamente sulla chiazze di vitiligine (con minori effetti collaterali).

È stata documentata una repigmentazione totale nel 12% dei casi dopo 15-57 mesi di terapia, una parziale (25-75%) repigmentazione nel 25%, meno del 25% di repigmentazione nel 25% e nessun risultato nel 20,8%. L'efficacia del XeCl sembra correlata alla durata del trattamento e alla durata di malattia. Mostra buoni risultati in associazione ad altre terapie

(steroidi topici, tacrolimus topico). Risulta particolarmente indicato nei pazienti giovani con forme localizzate o segmentali.

Terapia con corticosteroidi

I corticosteroidi topici sono considerati da alcuni dermatologi la terapia di prima scelta nel trattamento della vitiligine. Ciò vale anche per la vitiligine dell'età pediatrica, soprattutto nella forma non segmentale che interessa meno del 10% della superficie cutanea.

I più efficaci sembrano essere quelli di classe III (ad esempio, betametasone valerato 0,1-0,2%) e IV (clobetasol propionato 0,05%), usati 1-2 volte al giorno, per un periodo variabile da 2 a 4 mesi, con risultati soddisfacenti nel 30-84% dei casi. *Si consiglia* di impiegare gli steroidi topici solo in caso di vitiligine localizzata (< 20% della superficie corporea), ma non nella segmentale, e ponendo particolare attenzione al trattamento di zone delicate come il volto, le palpebre o le pieghe, nel qual caso *si raccomanda* di usare solo steroidi di minor potenza (classe I e II) per evitare i molteplici effetti collaterali, fra cui il glaucoma. È importante considerare che quando non ci sono evidenze di miglioramento dopo 3 mesi di terapia, è consigliabile interrompere il trattamento, anche per evitare l'insorgenza di effetti collaterali quali acne, atrofia epidermica, teleangectasie, eritemi, *striae distensae*, ipertricosi, prurito, rosacea, più frequenti soprattutto nei pazienti pediatrici.

Una possibile alternativa che ha mostrato buoni risultati è l'associazione tra terapia corticosteroidica topica (flucicasona propionato) e fototerapia con UVA.

Terapie di associazione

Dati recentissimi sembrano affermare l'utilità di una terapia combinata (topica e fototerapica) nel trattamento della vitiligine, sia come primo approccio, sia quando una monoterapia non abbia dato risultati soddisfacenti.

A questo proposito, è stato proposto di affiancare alla terapia NB-UVB l'impiego di un pool di antiossidanti *per os* (acido alfa-lipoico, vitamina C, vitamina E ed estratto di *Polypodium leucotomos*, una pianta che sembra avere effetti antiossidanti e immunomodulanti). Altra possibilità è quella di associare alla fototerapia l'applicazione topica di inibitori della calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus), con risultati che in alcuni studi si sono dimostrati assai positivi, specialmente riguardo al trattamento delle aree fotoesposte, e nei bambini. Rimangono però dubbi correlati alla elevata frequenza di ustioni nelle aree di applicazione dei prodotti topici, e il rischio cancerogenico, che suggeriscono cautela nell'impiego di questa associazione, da limitarsi a brevi periodi di trattamento.

Infine, alcuni autori, partendo dall'evidenza che nei cheratinociti e nei melanociti di chiazze vitiliginoidee c'è un'alterazione nell'omeostasi dello ione calcio, e che i melanociti hanno recettori per la vitamina D (strettamente legata al calcio nei processi metabolici del nostro organismo), hanno proposto di supplire a questo deficit metabolico associando alla fototerapia l'applicazione topica di analoghi sintetici della vitamina D (in particolare, calcipotriolo) per "aggiustare" i livelli di calcio. Le esperienze cliniche a riguardo danno però risultati scoraggianti, tanto da non consentire di definire tale approccio come efficace.

Terapie chirurgiche

L'approccio chirurgico può essere preso in considerazione per forme di vitiligine resistenti ai trattamenti standard. È *fortemente consigliato* trattare chirurgicamente solo le forme di vitiligine clinicamente stabili: alcuni autori consigliano di trattare le forme stabili da almeno 2 anni e/o di eseguire un "minigrafting test" prima del trapianto. La terapia chirurgica è *sconsigliata* nell'età pediatrica: è indicata infatti solo in adolescenti o adulti con vitiligine stabile.

Sono disponibili varie metodiche, tra cui quelle di seguito descritte sono le più efficaci.

Con la tecnica degli innesti dermo-epidermici sottili, la cute viene prelevata da aree normopigmentate con una dermatotomia dello spessore di 0,1-0,3 mm e apposta nelle aree accettrici, precedentemente disepitelizzate con metodiche simili. Con questa metodica sono stati ottenuti successi nell'80% circa dei casi, col vantaggio dell'assenza di esiti cicatriziali e la possibilità di effettuare ulteriori prelievi dalle aree donatrici. Una tecnica simile è il *grafting epidermico*, eseguito mediante scollamento del tetto di una bolla di suzione dalle aree donatrici ed apposizione sulle zone accettrici, preparate con metodiche analoghe.

La tecnica del *minigrafting* è basata su autoinnesti di cute a tutto spessore prelevata in aree normopigmentate mediante punch da 1,0-1,2 mm. I *minigrafts* vengono posizionati su aree acromiche precedentemente preparate (prelevando analoghe quantità di cute con punch di stesso diametro) e tenuti in sede con medicazione sterile adesiva. Con questa tecnica si ha repigmentazione delle aree acromiche in 3-6 mesi per "spreading" dei melanociti dai *minigraft*, nel 90-100% dei casi.

Con l'associazione di metodiche colturali associate a tecniche chirurgiche, si è fatto un ulteriore passo avanti. Si possono quindi fare trapianti di melanociti e cheratinociti non coltivati, prelevati da sedi normo-pigmentate e introdotti in sospensione nel liquido di bolle praticate sulle aree acromiche: le aree trattabili sono però piccole (0,5-1 cm di diametro).

Il trapianto di melanociti coltivati, posti in sospensione e applicati sulle aree acromiche (previamente dermoabrase) e quindi tenuti in sede da un film di collagene, ha dato risultati eccellenti e senza rilevanti effetti collaterali. Con tale metodica è possibile trattare fino al 30% della superficie corporea.

Ci sono poi metodiche che prevedono l'allestimento di colture cellulari di melanociti e cheratinociti che, in pratica, riproducono *in vitro* l'epidermide normale. L'espansione *in vitro* di epidermide sana e il suo reimpianto su chiazze acromiche dermoabrase ha dato risultati estremamente incoraggianti (oltre il 75% di repigmentazione in più della metà dei pazienti trattati).

Infine, le recenti metodiche che impiegano cute bio-ingegnerizzata utilizzano substrati di bio-polimeri semi-sintetici a base di acido ialuronico esterificato con alcool benzilico, come supporto per la formazione di veri e propri foglietti di "nuova pelle" da applicare al paziente nelle aree affette. Questa metodica consente tempi di guarigione rapidi e risultati estetici più che soddisfacenti, soprattutto se associata ad una fototerapia mirata, in grado di aiutare la ripresa di pigmentazione e implementare l'efficacia del trattamento.

Bisogna considerare poi che l'integrazione del trattamento chirurgico con altri protocolli terapeutici (es. microfototerapia) può dare risultati ancora superiori.

Una recente review della letteratura sull'argomento mostra come i risultati migliori ottenibili

con la tecnica chirurgica possano essere raggiunti nei casi di vitiligine segmentale e nei soggetti con età inferiore ai 20 anni.

Terapie depigmentanti

Quando la vitiligine interessa più del 50% della superficie corporea, o quando tecniche di repigmentazione non sono efficaci o non sono applicabili, l'approccio con agenti depigmentanti può essere preso in considerazione. L'agente depigmentante più utilizzato e più efficace è il monobenziletere di idrochinone, a concentrazioni variabili dal 2 al 20%.

I possibili effetti collaterali di tale farmaco (dermatite irritativa da contatto, dermatite allergica da contatto, prurito, xerosi cutanea, danni oculari, incanutimento precoce), oltre all'impatto psicologico di una depigmentazione permanente e alla condizione di elevata fotosensibilità, che derivano da tale tecnica, ne *sconsigliano* l'impiego, che è da riservarsi solo a casi attentamente selezionati. È *sconsigliata* nei bambini.

Bibliografia

- 1 Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo. *Where do we stand?* Pigment Cell Res 1993;6:61-72 [Review].
- 2 Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, et al. *Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India.* Genet Epidemiol 1985;2:71-8 [Studio epidemiologico].
- 3 Le poole IC, Das PK, van der Wijngaard RMJG, et al. *Review of the etio-patho-mechanism of vitiligo: A convergence theory.* Exp Dermatol 1993;2:145-53 [Review].
- 4 Lotti TM, Menchini G, Comacchi C. *Vitiligine: problemi e soluzioni.* In: Palminteri G, a cura di. *Dermatologia e medicina interna.* Fidenza: Casa Editrice Mattioli 1999, pp. 242-5 [Review – capitolo di libro].
- 5 Njoo MD, Das PK, Bos JD, et al. *Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris.* Arch Dermatol 1999;135:407-13 [Studio di coorte].
- 6 Johnson MLT, Roberts J. *Skin conditions and related need for medical care among person 1-74 years.* US Department of Health, Education and Welfare publication. (PHS) No 79-1660. Hyattsville 1978 [Studio epidemiologico].
- 7 Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, et al. *Prevalence of vitiligo: epidemiological survey of the Isle of Bornholm, Denmark.* Arch Dermatol 1977;113:47-52 [Studio epidemiologico].
- 8 Agarwal G. *Vitiligo: an under-estimated problem.* Fam Pract 1998;15:S19-23 [Review].
- 9 Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. *Pattern of familial aggregation of vitiligo.* Arch Dermatol 1993;129:994-8 [Studio genetico-epidemiologico].
- 10 Das SK, Majumder PP, Majumder TK, et al. *Studies on vitiligo. II. Familial aggregation and genetics.* Genet Epidemiol 1985;2:255-62 [Studio genetico-epidemiologico].
- 11 Lotti T, Hanna D, Buggiani G, et al. *The color of the skin: psycho-anthropologic implications.* J Cosmet Dermatol 2005;4:219-20 [Commento].
- 12 Koga M, Tango T. *Clinical features and course of type A and type B vitiligo.* Br J Dermatol 1988;118:223-8 [Studio clinico-epidemiologico].

- 13 Lotti TM, Menchini G, Santagata P, et al. *Vitiligo: problems and solutions*. Int J Immunopathol Pharmacol Dermatol 2002;13:325-8 [Review].
- 14 Westerhof W, d'Ischia M. *Vitiligo puzzle: the pieces fall in place*. Pigment Cell Res 2007;20:345-59 [Review].
- 15 Le Poole IC, Luiten RM. *Autoimmune etiology of generalized vitiligo*. Curr Dir Autoimmun 2008;10:227-43 [Review].
- 16 Smith AG, Strum RA. *Multiple genes and locus interactions in susceptibility to vitiligo*. J Invest Dermatol 2010;130:643-5 [Commento].
- 17 Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C, et al. *Reduced skin homing by functional T reg in vitiligo*. Pigment Cell Melanoma Res 2010;23:276-86 [Studio sperimentale].
- 18 Vena GA, Cassano N. *Le associazioni cliniche*. In: Lotti TM, Bianchi B, Ghersetich I, a cura di. *La vitiligine: nuovi concetti e nuove terapie*. Milano: UTET 2000, pp. 58-62 [Review – capitolo di libro].
- 19 Song Y, Li Y, Moclaeren K. *Adrenal autoimmunity and polyglandular syndrome tipe I-III*. In: Rose NR, Mackay SR, editors. *The autoimmune diseases*. Orlando, FL: Academic Press 1998, pp. 725-36 [Review – capitolo di libro].
- 20 Ebling FJ, Rook A. *Disorders of skin colour*. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, editors. *Text book of Dermatology*. 5th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1992, pp. 1561-622 [Capitolo di trattato].
- 21 Massi D. *Histopathological and ultrastructural features of vitiligo*. In: Lotti T, Hercogova J, editors. *Vitiligo – Problems and solutions*. New York: Marcel Dekker Inc. 2004 [Review – capitolo di libro].
- 22 Lotti TM, Menchini G, Andreassi L. *UV-B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;13:102-8 [Studio controllato in aperto].
- 23 Hercogová J, Buggiani G, Prignano F, et al. *A rational approach to the treatment of vitiligo and other hypomelanoses*. Dermatol Clin 2007;25:383-92, ix [Review].
- 24 Lotti T, Prignano F, Buggiani G. *New and experimental treatments of vitiligo and other hypomelanoses*. Dermatol Clin 2007;25:393-400, ix [Review].
- 25 Lotti T, Buggiani G, Troiano M, et al. *Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects*. Dermatol Ther 2008;21(Suppl 1):S20-6 [Studio comparativo].
- 26 Andreassi A, Pianigiani E, Taddeucci P, et al. *Tissue-engineered skin in the treatment of vitiligo lesions*. In: Lotti T, Hercogová J, editors. *Vitiligo: problems and solutions*. New York: Marcel Dekker Inc. 2004, pp. 313-21 [Review – capitolo di libro].
- 27 Berti S, Buggiani G, Lotti T. *Use of tacrolimus ointment alone or in combination therapy*. Skin Ther Letter 2009;14:5-7 [Review].
- 28 Lotti T, Berti S, Moretti S. *Vitiligo therapy*. Expert Opin Pharmacother 2009;10:2779-85 [Review].
- 29 Berti S, Lotti T. *Recent advances in the treatment of childhood vitiligo*. Expert Rev Dermatol 2010 in press [Review].
- 30 Whitton ME, Ashcroft DM, Batchelor J, et al. *Interventions for vitiligo*. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD003263 [Review].
- 31 Taieb A, Picardo M. *Clinical practice. Vitiligo*. N Engl J Med 2009;360:160-9 [Review].
- 32 Picardo M, Taieb A, editors. *Vitiligo*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2010 [Monografia].

Non Melanoma Skin Cancer

M.R. Bongiorno, S. Doukaki, G. Leigheb, M.G. Bernengo, S. Calvieri, M. Aricò

I tumori cutanei maligni non melanocitari sono un gruppo eterogeneo e frequente di neoplasie ad eziologia multifattoriale. Il progressivo aumento della vita media e le mutate abitudini di vita della popolazione hanno determinato negli ultimi 20 anni un significativo incremento di tali neoplasie. Le forme epiteliali, in particolare il carcinoma basocellulare (*basocellular carcinoma* – BCC) e il carcinoma squamocellulare (*spino-cellular carcinoma* – SCC), rappresentano, in assoluto, le neoplasie più frequenti nella razza caucasica. Hanno apparentemente una minore rilevanza oncologica, sono caratterizzate da notevoli differenze epidemiologiche, demografiche e clinico-prognostiche in rapporto alla latitudine, all'etnia e all'età. L'esposizione alle radiazioni ultraviolette naturali ed artificiali è il fattore di rischio più importante. Le radiazioni ultraviolette, infatti, sembrano indurre una transitoria riduzione delle funzioni del sistema immune, a cui consegue la minor capacità di riparazione dei danni indotti sul genoma cellulare dalle radiazioni stesse. Il periodo di latenza tra fotodanneggiamento cutaneo ed insorgenza di neoplasie è piuttosto lungo, di alcuni decenni¹.

CARCINOMA BASOCELLULARE

Il BCC è un tumore epiteliale maligno che prende origine da mutazioni di cellule dell'epidermide o della guaina epiteliale esterna del follicolo pilifero. Ha evoluzione lenta e progressiva con variabile tendenza all'invasività locale in rapporto all'istotipo. La capacità di metastatizzare è molto limitata e le metastasi viscerali sono eccezionali.

Epidemiologia

È il più comune tumore maligno della cute, quattro volte più frequente dell'SCC e 18-20 volte del melanoma. La sua incidenza varia in relazione all'area geografica considerata e in diverse nazioni è in continuo aumento; ad esempio, negli Stati Uniti ed in Inghilterra l'incidenza è aumentata del 200 e del 238% in 14 anni rispettivamente. Il BCC è più frequente nei soggetti caucasici e di fototipo chiaro; è raro nelle popolazioni asiatiche e in

quelle di colore. È più frequente nel sesso maschile. Il 95% dei casi si manifesta tra i 40-79 anni, anche se recentemente si è osservata un'insorgenza sempre più frequente in soggetti giovani, di sesso femminile e di età inferiore a 40 anni. L'80% dei BCC ha sede nel distretto testa-collo, in particolare al naso (25-30%), ai solchi naso-genieni, alle regioni palpebrali e alla fronte. Possono essere interessati il tronco (15%), il cuoio capelluto e le regioni retroauricolari. Raramente si manifesta agli arti e non si localizza mai alle mucose²⁻⁶.

Eziopatogenesi⁴⁻¹³

Studi epidemiologici, clinici e ricerche di biologia molecolare hanno permesso di individuare i fattori ambientali e quelli legati all'ospite che possono favorire o indurre l'insorgenza del BCC.

Fattori ambientali

Radiazioni ultraviolette: tra i fattori favorevoli lo sviluppo del BCC, l'esposizione alle radiazioni ultraviolette, naturali o artificiali, è sicuramente il più importante. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che tale neoplasia è inversamente correlata alla latitudine ed è più frequente nelle aree geografiche a più elevata insolazione, quali Australia, bacino del Mediterraneo, regioni meridionali degli USA e Sud Africa. Studi di epidemiologia analitica hanno ampiamente dimostrato che l'esposizione solare intermittente ed intensa, soprattutto in età infantile, è il fattore di rischio più importante. La sua distribuzione anatomica riflette i siti di massima fotoesposizione (testa e collo), anche se una quota rilevante di BCC insorge in distretti cutanei relativamente protetti dal sole (come il tronco), suggerendo che la correlazione tra frequenza di BCC in un'area corporea ed esposizione solare non è sempre dimostrata.

Radiazioni ionizzanti: l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, di tipo professionale, volontario o a scopo terapeutico, favorisce l'insorgenza di BCC, singoli o multipli, dopo un periodo di latenza di 20-30 anni e dipende prevalentemente dalla dose totale accumulata.

Esposizione ad agenti chimici: tra gli agenti chimici, la somministrazione prolungata a scopo terapeutico di composti arsenicali o l'esposizione professionale a sali arsenicali è stato supposto essere un importante fattore di rischio, soprattutto nella forma di BCC superficiali multipli.

Fattori legati all'ospite

Esiste una stretta correlazione fra insorgenza del BCC e fototipo cutaneo. Il BCC, infatti, è più comune nei soggetti di etnie caucasiche e a fototipo chiaro, è raro nei negroidi e poco comune negli asiatici. Sebbene l'esposizione alle radiazioni ultraviolette svolga un ruolo chiave nella sua patogenesi, in realtà la suscettibilità al BCC sembra essere determinata da una complessa interazione fra durata ed intensità dell'esposizione alle radiazioni ultraviolette e polimorfismo genico. Ciò si rende evidente in due particolari fenotipi: forma a BCC multipli e predisposizione di sviluppo della neoplasia al tronco. Infatti i soggetti con BCC multipli, sincroni o metacroni, localizzati prevalentemente al tronco mostrano polimorfismi genici a carico dei geni CYP1A1 (citocromo P450), GSTT1 (glutazione transferasi). I pazienti affetti da BCC localizzato alla testa o al collo sviluppano carcinomi nel 90% dei casi dell'istotipo nodulare e presentano più spesso mutazioni a carico del gene p53.

Fattori genetici: alcune affezioni geneticamente determinate interferiscono con la capacità di riparazione del DNA danneggiato dalle radiazioni ultraviolette o da altri agenti chimici (xeroderma pigmentoso), con la sintesi del pigmento melanico (albinismo) o sono determinate dall'inattivazione di geni oncosoppressori (gene PATCHED e sindrome del nevo basocellulare). Tali malattie sono caratterizzate dall'insorgenza in giovane età di BCC multipli e ad evoluzione spesso fatale. Inoltre, mutazioni a carico di geni oncosoppressori (p53), di proto-oncogeni della famiglia ras ed aberrazioni cromosomiche a carico della regione 9q22 ove è localizzato il gene PATCHED si osservano anche nei BCC sporadici. Molte delle mutazioni descritte a carico del gene p53 sono transizioni CC-TT oppure C-T, suggestive di danni indotti da esposizione a radiazioni UVB.

Fattori immunologici: l'immunosoppressione (leucemia cronica, linfomi, mielodiplasie, trapianto d'organo) aumenta il rischio di insorgenza del BCC che si sviluppa in forma multipla e maggiormente aggressiva. Tale aumento è inferiore rispetto a quello osservato nel caso dell'SCC.

Microtraumi ripetuti, ulcerazioni croniche, lesioni cicatriziali: favoriscono l'insorgenza del BCC agli arti inferiori.

Diagnosi ^{4, 6, 14-17}

La diagnosi clinica di BCC è in genere facile. Nell'iter diagnostico l'anamnesi (età avanzata, fototipo I e II, eccessiva esposizione solare nel corso della vita, condizioni di immunosoppressione, pregressa diagnosi di neoplasie cutanee) e l'obiettività clinica (sede, dimensioni, spessore palpabile, infiltrazione, demarcazione dei margini) sono fondamentali.

L'uso di tecniche diagnostiche avanzate come la dermoscopia può migliorare l'accuratezza diagnostica. In caso di diagnosi clinica dubbia si ricorre alla biopsia incisionale che fornisce indicazioni sull'istotipo. Infatti, la tipologia istologica evidenziata condiziona sia l'ampiezza dei margini di resezione che il tipo di trattamento.

Solo nello stadio avanzato di malattia si ricorre alle tecniche di diagnostica per immagini (Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica), che consentono di valutare l'estensione locale della neoplasia, l'infiltrazione di strutture viciniori e l'eventuale metastatizzazione linfonodale o ad organi distanti.

Aspetti clinici ed istopatologici ^{4, 6, 14}

La morfologia del BCC è molto eterogenea. Si distinguono diversi aspetti clinici: nodulare e nodulo-ulcerativo, piano-cicatriziale, superficiale o pagetoide, sclerodermiforme, *ulcus rodens*. Nella sua forma classica il BCC è indolente ed a lenta progressione, localmente distruttiva e con un basso indice di metastatizzazione tra lo 0,0028 e lo 0,55%. Le metastasi a distanza si manifestano di solito ai polmoni e alle ossa. La disseminazione, quando presente, si verifica per via linfatica, interessando i linfonodi regionali.

BCC nodulare e nodulare ulcerativo

Il BCC nodulare è la forma clinica più comune di BCC (75-80%). Si localizza con maggiore frequenza alla regione testa/collo. Si manifesta come una papula o un nodulo traslucido, di colore roseo o rosso, di consistenza dura, a superficie liscia e solcata da fini teleangiectasie.

Nella sua variante ulcerata mostra un'ulcera centrale, a lento accrescimento, circondata da un bordo perliniforme. In seguito a fenomeni degenerativi e necrotici si realizza la forma cistica che si presenta come una lesione cupoliforme, di consistenza molle, solcata da fini teleangectasie. Frequentemente nel contesto delle lesioni nodulari è possibile osservare modificazioni cromatiche per la presenza di melanociti o di macrofagi ricchi di melanina. La pigmentazione disomogenea oppure diffusa caratteristica del BCC pigmentato può simulare clinicamente un melanoma o una verruca seborroica ipercromica.

BCC superficiale o pagetoide

Il BCC superficiale differisce dalle altre forme, in quanto predilige il tronco, insorge generalmente in soggetti giovani e di sesso maschile. È abbastanza frequente (15%). Si sviluppa molto lentamente in superficie, senza presentare alcuna tendenza all'infiltrazione. Si manifesta come una placca eritematosa delimitata da un esile orletto perlaceo lievemente rilevato. Il centro può essere atrofico con aree erose o crostose. Talora, la lesione assume aspetto eritemato-desquamante che imita una dermatite cronica.

BCC morfeiforme o sclerodermiforme

Interessa, frequentemente, i distretti cutanei del viso (95%) ed è piuttosto raro (6%). Appare come una chiazza o una placca di colore avorio, a superficie atrofica e priva di annessi, di consistenza fibrosa. La lesione si estende lentamente fino a raggiungere alcuni centimetri di diametro ed assume aspetto tipicamente sclerodermiforme. I margini indefiniti sono piuttosto difficili da valutare clinicamente; non si osserva mai l'orletto periferico perliniforme. La neoplasia metastatizza raramente; tende ad infiltrare il derma e recidiva con facilità.

BCC piano-cicatriziale

Si presenta come una chiazza piana o lievemente rilevata, di forma rotondeggiante od ovalare, di alcuni centimetri di diametro. La lesione, a lenta evoluzione centrifuga, mostra un bordo netto rilevato per la presenza delle caratteristiche papule perlacee a disposizione lineare. Talvolta, al centro la lesione assume aspetto atrofico-cicatriziale, depresso di colore bianco opaco. L'area cicatriziale appare solcata da fini teleangiectasie, da erosioni, da piccole aree pigmentarie e da crostosità. La lesione tende ad estendersi alla periferia molto lentamente. L'infiltrazione dermica è spesso contenuta.

Ulcus rodens

È un BCC ulcerativo d'emblée. L'ulcerazione progredisce infiltrando il derma e il tessuto sottocutaneo e talora aggredisce i piani ossei e cartilaginei, distruggendoli. L'ulcerazione presenta un fondo di colore rosso scuro, ricoperta da una secrezione chiara che le conferisce una brillantezza particolare; i bordi sono tagliati a picco e manca il caratteristico orletto periferico. Le metastasi sono solitamente assenti, ma la prognosi è grave per l'estensione della lesione. Le recidive sono frequenti dopo l'asportazione della neoplasia.

Fibroepitelioma di Pinkus

È una rara varietà che si manifesta in età adulta o senile. Si localizza più frequentemente alla regione lombosacrale, al dorso ed alle regioni plantari, tipicamente risparmiata dal BCC. Le lesioni sono solitamente multiple e raggruppate, si presentano come elementi papu-

lo-nodulari di colorito roseo, a superficie liscia e di consistenza duro-elastica. Le dimensioni sono variabili da 0,5 a 2 cm.

Istopatologia

Sono state individuate diverse forme istologiche di BCC, non sempre correlate all'aspetto clinico, che si distinguono in base alla distribuzione ed il grado di differenziazione delle cellule basali atipiche. I caratteri istologici in comune alle molteplici varianti sono:

- presenza di aggregati di cellule simil-germinative follicolari che dall'epidermide si estendono nel derma papillare o reticolare;
- le cellule neoplastiche sono generalmente monomorfe con nuclei di forma ovalare o allungata e scarso citoplasma basofilo; si dispongono a "palizzata" alla periferia delle isole tumorali. Talvolta, le cellule mostrano pleomorfismo nucleare e mitosi multiple;
- una quota variabile di melanociti e di melanofagi ricchi di melanina si osservano nel contesto degli aggregati;
- lo stroma è scarsamente rappresentato rispetto alla quota epiteliale della lesione; è ricco di fibroblasti, mucina e capillari dilatati;
- fra gli aggregati cellulari e lo stroma circostante, durante il processo di fissazione e disidratazione, si formano spazi otticamente vuoti simili a sottili fessure (clefts).

Sono stati descritti numerosi tipi istologici di BCC (cheratosico, nodulare, micronodulare, superficiale, infiltrativo, con differenziazione annessiale, cistico, infudibolo-cistico, adenoideo, basosquamoso, metatipico ed altri). La maggior parte di questi non hanno caratteri distintivi, a volte possono avere una presentazione clinica sovrapponibile. Il carcinoma metatipico è caratterizzato dalla presenza di cellule basaloidi e di cellule con morfologia intermedia tra le cellule neoplastiche basaloidi e squamose. È una variante aggressiva di BCC. Il carcinoma basosquamoso è caratterizzato dalla presenza di ampie aree contenenti cellule atipiche simili a quelle dell'SCC. È una forma destrutturante e recidivante ritenuta a rischio di metastasi.

Gestione terapeutica ¹⁵⁻¹⁷

L'approccio terapeutico del BCC dipende dal tipo istologico, dalle dimensioni, dalla sede, dal numero delle lesioni, dall'età, dalle condizioni generali del paziente e dalle comorbidità.

Obiettivi della terapia sono: radicalità oncologica, risultato estetico accettabile, minimo disagio per il paziente, contenimento dei costi.

Prognosi

Il successo del trattamento del BCC dipende dai seguenti fattori:

- sede: le lesioni localizzate alla regione centrale del volto (naso, labbra, orecchie, regioni periorificali) hanno un rischio di recidiva più elevato;
- dimensioni: le percentuali di controllo della malattia diminuiscono con l'aumentare delle dimensioni;
- margini: le forme ben delimitate, sia micro- che macroscopicamente, hanno un rischio di recidiva più basso;

- istotipo: il rischio di ricorrenza è più elevato per i BCC sclerodermiformi ed infiltrativi;
- caratteri istologici di aggressività biologica: infiltrazione perineurale e perivascolare;
- BCC ricorrenti: rischio di recidiva più elevato;
- immunosoppressione: lo stato di immunosoppressione conferisce un maggiore rischio di recidiva.

L'associazione di tali indici prognostici consente di differenziare i BCC in *low risk* e *high risk* condizionando la scelta del trattamento e in definitiva la prognosi del paziente.

Si distinguono due modalità di trattamento: tecniche chirurgiche e tecniche non chirurgiche. Le tecniche chirurgiche si suddividono in: escissione chirurgica e distruzione *in situ* della lesione. Di seguito sono riportate le diverse modalità di trattamento attualmente disponibili per il BCC primario e ricorrente.

Trattamento del BCC primario in relazione a istotipo, dimensioni (> 2 cm) e sede ¹⁶

BCC: ISTOTIPO, DIMENSIONI, SEDE	PDT	IMIQUIMOD	C e C	RT	CR	ESCISSIONE	ESCISSIONE SEC. MOHS
BCC superficiale, piccolo, sede a basso rischio	**	**	**	?	**	?	X
BCC nodulare, piccolo, sede a basso rischio	*	-	**	?	**	***	X
BCC infiltrativo, piccolo, sede a basso rischio	X	X	*	*	*	***	?
BCC superficiale, grande, sede a basso rischio	***	**	**	*	**	*	?
BCC nodulare, grande, sede a basso rischio	-	-	**	**	**	***	?
BCC infiltrativo, grande, sede a basso rischio	X	X	-	*	*	***	**
BCC superficiale, piccolo, sede ad elevato rischio	*	*	*	**	*	**	*
BCC nodulare, piccolo, sede ad elevato rischio	-	-	*	**	**	***	**
BCC infiltrativo, piccolo, sede ad elevato rischio	X	X	-	*	*	**	***
BCC superficiale, grande, sede ad elevato rischio	*	*	-	*	*	**	**
BCC nodulare, grande, sede ad elevato rischio	-	X	X	-	*	**	**
BCC infiltrativo, grande, sede ad elevato rischio	X	X	X	X	X	*	***

PDT: terapia fotodinamica; BCC: carcinoma basocellulare; C e C: curettage e cauterizzazione; RT: radioterapia CR; criochirurgia; ***: probabile trattamento di scelta; **: buona scelta; *: scelta poco consigliata; ?: scelta ragionevole, ma spesso non necessaria; -: pessima scelta; X: sconsigliata.

Trattamento del BCC ricorrente in relazione a istotipo, dimensioni (> 2 cm) e sede ¹⁶

BCC: ISTOTIPO, DIMENSIONI, SEDE	PDT	IMIQUIMOD	C e C	RT	CR	ESCISSIONE	ESCISSIONE SEC. MOHS
BCC superficiale, piccolo, sede a basso rischio	**	*	*	*	**	**	–
BCC nodulare, piccolo, sede a basso rischio	–	X	**	**	**	***	–
BCC infiltrativo, piccolo, sede a basso rischio	X	X	–	**	**	***	*
BCC superficiale, grande, sede a basso rischio	**	*	*	**	**	*	*
BCC nodulare, grande, sede a basso rischio	X	X	–	*	*	***	*
BCC infiltrativo, grande, sede a basso rischio	X	X	–	*	*	**	**
BCC superficiale, piccolo, sede ad elevato rischio	?	X	*	*	*	**	**
BCC nodulare, piccolo, sede ad elevato rischio	X	X	*	*	*	***	**
BCC infiltrativo, piccolo, sede ad elevato rischio	X	X	X	*	*	**	***
BCC superficiale, grande, sede ad elevato rischio	?	X	X	*	–	**	**
BCC nodulare, grande, sede ad elevato rischio	X	X	X	–	–	**	***
BCC infiltrativo, grande, sede ad elevato rischio	X	X	X	–	–	*	***

PDT: terapia fotodinamica; BCC: carcinoma basocellulare; C e C: curettage e cauterizzazione; RT: radioterapia; CR: criochirurgia; ***: probabile trattamento di scelta; **: buona scelta; *: scelta poco consigliata; ?: scelta ragionevole, ma spesso non necessaria; –: pessima scelta; X: sconsigliata.

Tecniche chirurgiche ^{15, 16}**Escissione chirurgica**

L'escissione chirurgica rappresenta il trattamento elettivo del BCC, in quanto permette il controllo istologico intra-operatorio o post-operatorio dei margini di resezione laterali e profondo. Il margine di sicurezza oncologica dipende dalla tipologia, dalle dimensioni del tumore e dalla considerazione che la neoplasia sia primitiva o ricorrente (a trattamento chirurgico o radiante).

BCC primario

L'escissione chirurgica permette di ottenere percentuali più alte di controllo della malattia ed una prognosi migliore. Il rischio di ricorrenza a 5 anni è inferiore al 2% in BCC primitivi e di diametro inferiore a 2 cm.

Esistono, in letteratura, dati difformi nella scelta dell'ampiezza dei margini di resezione. Le regole generali dell'exeresi chirurgica radicale indicano che:

- un margine di cute indenne di 4-5 mm riduce il rischio di recidiva al 5% per i BCC di piccole dimensioni (< 20 mm) ed a margini ben definiti clinicamente;
- per gli istotipi più aggressivi sono raccomandati margini di resezione più ampi (BCC sclerodermiforme: 13-15 mm, rischio di ricorrenza inferiore al 5%).

La resezione del margine profondo dipende dalla sede anatomica; generalmente è sempre consigliato un margine di resezione che includa il tessuto adiposo sottocutaneo.

Escissione incompleta

L'escissione incompleta si accompagna ad un elevato rischio di recidiva. Le percentuali di recidiva più elevate sono state osservate per i BCC *high-risk* e/o in seguito ad incompleta escissione del margine profondo. Il rischio di recidiva è del 33% quando è interessato il margine profondo e del 17% nel caso dei margini laterali.

Il ritrattamento di lesioni escisse in maniera incompleta si rende necessario nei seguenti casi:

- BCC *high-risk*;
- zona centrale del volto;
- incompleta escissione del margine profondo;
- escissione seguita da chiusura mediante innesto o trasferimento di lembi.

In tali casi le procedure chirurgiche standard (con o senza controllo intraoperatorio dei margini di sezioni al congelatore) e soprattutto la chirurgia di Mohs sono il trattamento di scelta.

Soltanto un numero limitato di studi clinici suggerisce un efficace ruolo della radioterapia nella prevenzione delle recidive di BCC non completamente escissi.

BCC ricorrente

La gestione dei BCC ricorrenti è più complessa, in quanto la percentuale di controllo del tumore diminuisce dopo il primo trattamento. In particolare, i BCC ricorrenti di lesioni situate al volto sono associati ad un più elevato rischio di recidiva locale dopo escissione chirurgica con ampi margini di resezione. La maggior parte degli autori raccomanda di resecare il tumore con escissione chirurgica standard (meglio con controllo intraoperatorio dei margini di sezioni al congelatore o differita). Il margine di resezione raccomandato è di 5-10 mm. La tecnica microtopografica di Mohs fornisce maggiori garanzie di escissione completa. Altri trattamenti sono giustificati solo nei pazienti che non sono idonei o rifiutano ulteriori interventi chirurgici.

Chirurgia microtopografica di Mohs

La chirurgia microscopicamente controllata o chirurgia microtopografica di Mohs è una tecnica di escissione dei tumori cutanei che si avvale di un particolare sistema di mappatura clinica del tumore associato all'esame istologico per stadi successivi dei margini di resezione. La chirurgia di Mohs si differenzia da quella convenzionale in quanto consente di verificare, immediatamente dopo ogni asportazione, l'adeguatezza dei margini di escissione con il massimo risparmio di tessuto sano.

Le indicazioni alla tecnica di Mohs sono riportate nella Tabella sotto riportata. Una revisione della letteratura ha evidenziato percentuali di controllo della malattia a 5 anni del 99% e del 94,4% per il BCC primario e recidivante rispettivamente.

Chirurgia di Mohs: indicazioni ¹⁶

Sede: zona centrale del volto, regioni periorifziali, naso, labbra, orecchie, palpebre
Dimensioni: > 2 cm
Istotipo: sclerodermiforme, micronodulare, infiltrativo, basosquamoso
Margini clinicamente poco definiti
BCC recidivante
Invasione perineurale o perivascolare

Tecniche distruttive ^{15, 16}

Le tecniche distruttive chirurgiche e non chirurgiche sono consigliate nel trattamento dei BCC a basso rischio. In caso di incertezza clinica si consiglia un esame biotipico prima di procedere a tali tecniche.

Tecniche chirurgiche

Curettage e cauterizzazione

Il curettage e la cauterizzazione sono utilizzati nel trattamento dei BCC a basso rischio. La revisione della letteratura ha evidenziato tassi di controllo della malattia a 5 anni del 92,3% per il trattamento del BCC primario (tumori di piccole dimensioni, ben delimitati clinicamente, istotipo non aggressivo, sede a basso rischio). Quando la tecnica viene adoperata per il trattamento di BCC ricorrenti si ottengono percentuali di controllo a 5 anni molto inferiori (60%). Variazioni nella tecnica includono l'uso di differenti tipi di curette e del numero di cicli di trattamento. L'uso di tali tecniche è sconsigliato nei BCC del volto ad alto rischio di recidiva. Alcuni studi clinici hanno evidenziato che l'associazione di curettage e cauterizzazione con terapia fotodinamica, criochirurgia o l'applicazione topica di imiquimod aumenta la percentuale di successo terapeutico. A tal proposito ci si chiede se non sia più razionale, pratico ed economico ricorrere ad exeresi chirurgica.

Criochirurgia

La criochirurgia consiste nella terapia delle lesioni cutanee attraverso il congelamento tissutale controllato ottenuto tramite l'applicazione di un criogeno. La criochirurgia è stata usata per il trattamento dei BCC a basso rischio. Alcuni autori riportano tassi di controllo della malattia in stadio iniziale a 5 anni del 99%. L'associazione criochirurgia-curettage può essere consigliata in casi selezionati per il trattamento dei BCC ad elevato rischio.

Il risultato estetico è generalmente soddisfacente. Gli effetti indesiderati dopo l'esecuzione di criochirurgia consistono in eritema, edema, lesioni vescicolo-bollose, necrosi, esiti cicatriziali; nel caso di lesioni alle regioni palpebrali e perioculari ectropion ed ipertrofia congiuntivale.

Laser-CO₂

Il laser-CO₂ è stato consigliato nel trattamento dei BCC a basso rischio di grandi dimensioni.

Tecniche non chirurgiche

Immunoterapia topica con imiquimod

L'imiquimod è un modulatore della risposta immunitaria. Attualmente, sono disponibili pochi studi clinici controllati e randomizzati che valutano la risposta istologica e clinica delle lesioni dopo applicazione di imiquimod crema al 5%. Nessuno studio ha valutato l'incidenza di recidive a lungo termine. Tuttavia, esso sembra essere efficace nel trattamento del BCC superficiale di piccole dimensioni e soprattutto nelle forme multiple e meno efficace per il trattamento del BCC nodulare. Lo schema terapeutico consigliato è di un'applicazione al giorno per 5 giorni a settimana per 6 settimane. Gli effetti indesiderati sono: eritema, edema, erosioni, ulcerazione, ipo-iperpigmentazione, sintomatologia algica ed urente.

Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica basata sulla fotosensibilizzazione farmaco-indotta del tumore e sull'irradiazione con luce visibile è raccomandata per il trattamento del BCC superficiale primario e si consiglia per il trattamento del BCC nodulare primario e a basso rischio. Studi clinici suggeriscono che la terapia fotodinamica può essere una valida alternativa terapeutica per il BCC ad elevato rischio quando l'escissione chirurgica è controindicata o il paziente rifiuta l'intervento chirurgico. La terapia fotodinamica ha il vantaggio di poter trattare simultaneamente tumori multipli ed estese aree tumorali. Gli effetti collaterali di tale tecnica sono diversi (sintomatologia algica o urente, eritema ed edema).

Radioterapia

La radioterapia è una tecnica basata sulla somministrazione di radiazioni ionizzanti ad un volume definito bersaglio (volume neoplastico), in dosi generalmente frazionate, con la finalità di distruggere le cellule tumorali, risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti. La radioterapia è raccomandata per il trattamento del BCC primario e ricorrente non radiotrattato. Attualmente, i trattamenti radioterapici disponibili sono diversi: "*superficial radiotherapy*" (BCC di spessore inferiore a 6 mm), "*electron beam therapy*" (potere di penetrazione più elevato) e "*brachytherapy*" (indicata per le lesioni localizzate a superfici convesse).

La radioterapia effettuata in ambiente altamente qualificato è una valida alternativa quando la radicalità chirurgica non è attuabile o è gravata da risultati funzionali ed estetici non soddisfacenti o, ancora, quando vi è il rifiuto del paziente a sottoporsi al trattamento chirurgico. La revisione della letteratura ha evidenziato percentuali di controllo della malattia a 5 anni del 91,3 e 90,2% per il trattamento del BCC primario e ricorrente. Altre indicazioni alla radioterapia sono: trattamento adiuvante dopo escissione chirurgica non radicale in pazienti non rioperabili; tumori situati in sedi anatomiche particolari di difficile approccio chirurgico: tumori destruenti della piramide nasale, palpebre, padiglione auricolare, contorno orbitario.

La radioterapia è sconsigliata in pazienti giovani o affetti da sindrome del nevo basocellulare. Il risultato funzionale ed estetico è accettabile nella maggior parte dei casi; le complicanze (radio-necrosi, ipo/iperpigmentazione, teleangiectasie, fibrosi) sono rare.

Follow-up

I pazienti con storia clinica di BCC hanno un rischio più elevato di recidiva e di sviluppare nuove lesioni (BCC ed altri tumori maligni della cute).

Rischio di ricorrenza ^{15, 16}:

- 33% in un anno;
- 50% in due anni;
- 66% in 3 anni.

Il rischio di sviluppare nuove lesioni varia dal 33 al 70% in 3 anni ed è circa 10 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. Tale rischio è condizionato da:

- età avanzata;
- BCC primari multipli;
- dimensioni > 1 cm;
- BCC localizzati al tronco.

In relazione alle caratteristiche cliniche del paziente e della lesione è indispensabile un follow-up dermatologico ogni 6-12 mesi e a lungo termine.

MALATTIA DI BOWEN ¹⁸⁻²⁰

La malattia di Bowen è un SCC *in situ*, ad insorgenza cutanea o mucosa, a crescita lenta e progressiva, potenzialmente maligna.

Epidemiologia

La malattia di Bowen è più frequente nei soggetti a pelle chiara, nell'80% dei casi compare dopo i 60 anni. Le lesioni solitamente solitarie talvolta possono essere multiple (10-20%).

Eziopatogenesi

Numerosi fattori sono stati presi in considerazione nell'eziopatogenesi della malattia di Bowen come:

- esposizione alle *radiazioni ultraviolette naturali ed artificiali*: la malattia di Bowen si localizza più frequentemente al distretto testa/collo e nelle donne agli arti inferiori; è più frequente nei soggetti sottoposti a PUVA-terapia;
- esposizione a cancerogeni chimici, in particolare *arsenico*. Il periodo di latenza è di diversi decenni;
- *radioterapia*;
- *immunosoppressione* (trapianto d'organo, leucemia, linfomi, AIDS): il 25% delle neoplasie che insorgono in soggetti sottoposti a trapianto di rene sono rappresentate dalla malattia di Bowen;
- infezione da HPV, in particolare da alcuni genotipi oncogeni.

L'eritroplasia di Queyrat o "*penile intraepithelial neoplasia*" (PIN), la papulosi bowenoide e la "*vulvar intraepithelial neoplasia*" (VIN) condividono le stesse caratteristiche istologiche

della malattia di Bowen. Le neoplasie intraepiteliali genitali e perianali sono strettamente correlate all'infezione da alcuni papillomavirus. In particolare, HPV 16 è implicato nella patogenesi di VIN, PIN e della malattia di Bowen perianale. Inoltre, la tecnica di ibridazione *in situ* ha evidenziato la presenza di materiale genomico in lesioni extragenitali: HPV 16, 18, 31, 35, 51 (lesioni palmoplantari e periungueali) indipendentemente dallo stato di immunocompetenza dell'ospite. HPV 5, presente nelle lesioni dell'epidermodisplasia verruciforme, è imputato come fattore patogenetico, in associazione alle radiazioni ultraviolette, di SCC e di malattia di Bowen.

Diagnosi

La diagnosi di malattia di Bowen è clinica. In caso di diagnosi clinica dubbia si può ricorrere alla biopsia incisionale.

Manifestazioni cliniche

La malattia di Bowen si manifesta come placca lievemente rilevata, di colore roseo o rosso, di forma rotondeggiante, poligonale, anulare o policiclica, a superficie desquamante o crostosa, margini irregolari e limiti netti. Si localizza alla testa, al collo, agli arti inferiori, al dorso delle mani, al letto ungueale, alla regione ano-genitale. A livello delle mucose la malattia di Bowen si presenta come una chiazza o placca eritematosa di aspetto vellutato, verrucoso o polipoide.

Nel 20% dei casi le lesioni sono multiple. Il 30-50% dei soggetti con storia clinica di malattia di Bowen è affetta da altre neoplasie cutanee, in particolare da BCC. Di contro, i dati di letteratura sono discordanti riguardo l'associazione della malattia di Bowen con altri tumori maligni.

Evoluzione

La trasformazione in SCC invasivo si verifica nel 3-5% dei casi. Il rischio è più elevato per la eritroplasia di Queyrat (10%). Le lesioni in sede perianale mostrano un elevato rischio di ricorrenza e di trasformazione maligna; spesso si associano a displasia vulvare e cervicale. La papulosi bowenoide presenta caratteri di malignità raramente.

Istopatologia

Il quadro istopatologico mostra cheratinociti atipici, con nuclei ipercromatici, cellule multinucleate con nucleoli prominenti nello strato basale e sovrabasale dell'epidermide, cellule apoptotiche. Si osservano perdita della polarità cellulare, ipercheratosi, paracheratosi, acantosi, discheratosi ed acrotrichia.

Gestione terapeutica ¹⁸⁻²⁰

La scelta della terapia dipende da: numero, sede e dimensioni delle lesioni; età e condizioni generali del paziente, comorbidità; durata, efficacia e costo del trattamento; risultato estetico.

5-fluorouracile al 5%. La percentuale di controllo della malattia è del 92% (due applica-

zioni/giorno per 8 settimane). L'efficacia aumenta (96,2%) se si associa pre-trattamento della lesione con laser Erbium-YAG, ionoforesi, imiquimod, o crioterapia. Nell'eritroplasia di Queyrat si consigliano due applicazioni/giorno per 4-5 settimane. Gli effetti indesiderati locali sono frequenti.

Imiquimod crema al 5%. Indicato inizialmente per il trattamento della condilomatosi genitale, si è dimostrato efficace, in virtù del suo meccanismo d'azione, anche in malattie HPV-correlate (eritroplasia di Queyrat, papulosi bowenoide, VIN) e nella malattia di Bowen. Tali evidenze necessitano di ulteriori verifiche su casistiche più ampie che permetteranno di stabilire la frequenza di somministrazione e la durata del trattamento.

Crioterapia. La percentuale di recidiva è del 10% in un anno. Alcuni studi clinici hanno confrontato l'efficacia di crioterapia, terapia fotodinamica e curettage. I migliori risultati sono stati ottenuti con terapia fotodinamica associata a curettage. Il risultato estetico era soddisfacente nei pazienti trattati con terapia fotodinamica e curettage; gli effetti indesiderati erano più frequenti nei pazienti trattati con crioterapia. Tuttavia, la crioterapia rappresenta un trattamento a basso costo, ampiamente utilizzato. È consigliata per lesioni di piccole dimensioni, singole ed in sedi a basso rischio di esiti cicatriziali.

Curettage e cauterizzazione. La percentuale di controllo della malattia varia dall'81% (curettage) al 98% (curettage e cauterizzazione). Curettage e cauterizzazione si considerano efficaci, con buon rapporto costo/beneficio, in particolare per lesioni singole e di piccole dimensioni.

Escissione chirurgica. L'escissione chirurgica rappresenta il trattamento elettivo per le lesioni localizzate in sede perianale, genitale e digitale e per lesioni singole e di piccole dimensioni. La microchirurgia di Mohs è raccomandata per le sedi ove è richiesto il massimo risparmio di tessuto sano (pene, dita). Il rischio di recidiva varia dal 4,6 al 19%, in relazione alla sede, l'eziologia e le dimensioni della lesione. Il rischio di recidiva è più elevato per le lesioni perianali.

Terapia fotodinamica. La percentuale di controllo della malattia è dell'80-100% dopo uno o due cicli di trattamento; la percentuale di recidiva 0-10% in un anno. La terapia fotodinamica è una tecnica non invasiva con buon rapporto costo/beneficio raccomandata per: lesioni localizzate in sedi ad elevato rischio cicatriziale, lesioni multiple e di grandi dimensioni (come nei pazienti immunocompromessi), pazienti con comorbilità (diabete, terapia anticoagulante).

Radioterapia. La percentuale di controllo della malattia è del 94-100%. La radioterapia può essere una valida alternativa quando altri trattamenti sono controindicati; non è consigliata per le lesioni degli arti inferiori (elevato rischio di esiti cicatriziali). Alcuni studi hanno evidenziato l'efficacia della radioterapia per le lesioni perianali; tale dato non è condiviso da tutti gli autori.

Laser-CO₂. La terapia laser ha scarsa efficacia per le lesioni in sede perianale; è consigliata per l'eritroplasia di Queyrat.

Follow-up

La malattia di Bowen è un carcinoma *in situ* con evoluzione in malignità nel 3-5% dei casi. Tale rischio è più elevato nei pazienti immunocompromessi. Inoltre, i trattamenti attualmente

disponibili hanno una percentuale di fallimento del 10% in un anno. L'intervallo e le strategie di follow-up devono essere strettamente correlati al numero, alla sede, alle dimensioni e all'eziologia delle lesioni, al rischio di ricorrenza e di evoluzione in SCC. Si consiglia una visita di controllo a 2-3 mesi dal termine del trattamento con successivi controlli periodici ogni 6-12 mesi per almeno 5 anni.

Malattia di Bowen: terapia ¹⁸

MORFOLOGIA DELLE LESIONI	5-FU ^a	IMIQUIMOD ^a	CRIO-TERAPIA	CURETTAGE	ESCISSIONE	PDT	RADIO-TERAPIA	LASER ^b
Piccole, singole/poche, sede a basso rischio di esiti cicatriziali ^c	4	3	2	1	3	3	5	4
Grandi ^c , singole, sede a basso rischio di esiti cicatriziali	3	3	3	5	5	2	4	7
Multiple ^c , sede a basso rischio di esiti cicatriziali	3	4	2	3	5	3	4	4
Piccole ^c , singole/poche, sede ad elevato rischio di esiti cicatriziali	2	3	3	2	2	1-2	5	7
Grandi ^c , singole, sede ad elevato rischio di esiti cicatriziali	3	2-3	5	4	5	1	6	7
Volto	4	7	2	2	4 ^d	3	4	7
Dita	3	7	3	5	2 ^d	3	3	3
Regione perianale	6	6	6	6	1 ^e	7	2-3	6
Pene	3	3	3	5	4 ^d	3	2-3	3

5-FU: 5-fluorouracile; PDT: terapia fotodinamica; 1: probabile trattamento di scelta; 2: buona scelta; 3: scelta poco consigliata; 4: scelta ragionevole, ma spesso non necessaria; 5: pessima scelta; 6: sconsigliata; 7: evidenze insufficienti. a: indicazione non presente sulla scheda tecnica; b: dipende dalla sede; c: si riferisce alla percezione del clinico; d: Mohs; e: ampia escissione.

CARCINOMA SQUAMOCELLULARE

L'SCC è un tumore maligno di origine epiteliale, ad insorgenza cutanea o mucosa. Ha capacità infiltrante e distruttrice ed è in grado di metastatizzare. Nella maggior parte dei casi origina da lesioni precancerose, raramente insorge su cute sana. La neoplasia metastatizza

come sede primaria ai linfonodi satelliti e successivamente può localizzarsi al polmone, alle ossa e ad altri organi.

Epidemiologia¹

L'SCC è meno frequente del BCC. Recenti dati epidemiologici segnalano un sensibile aumento di incidenza. L'SCC è più frequente nei soggetti a pelle chiara (fototipo I-III); è raro nelle popolazioni asiatiche e di colore. È un tumore più tipico dell'età avanzata (sesta-settima decade di vita), con una predominanza nel sesso maschile (M/F 2:1).

Eziopatogenesi^{1, 14, 21}

Numerosi sono i fattori che possono favorire o indurre l'insorgenza dell'SCC:

- esposizione alle *radiazioni ultraviolette*: il fattore di rischio più importante è la dose cumulativa di radiazioni attiniche assunte nella vita. Le aree fotoesposte (viso, collo, cuoio capelluto, dorso delle mani, zone di transizione tra cute e mucosa) sono le sedi più coinvolte;
- *fototipo chiaro* (Fitzpatrick I, II): i caratteri fenotipici che si associano all'SCC sono cute chiara, efelidi, occhi chiari (celesti, grigi, verdi) e capelli rossi o biondi;
- *lesioni precancerose*: cheratosi attinica, cheilite attinica, malattia di Bowen;
- esposizione alle *radiazioni ionizzanti (radiodermi croniche) ed infrarosse*;
- esposizione a *cancerogeni chimici* (arsenico, idrocarburi aromatici, pesticidi, insetticidi);
- *fototerapia*;
- infezione da alcuni *papillomavirus umani* (HPV 16, 18: SCC della mucosa orale, dei genitali, della testa e del collo, HPV 16: SCC in sede periungueale: HPV 5: SCC in pazienti affetti da epidermodisplasia verruciforme);
- *patologie cutanee preesistenti* (cicatrici da ustione, ulcere croniche, radiodermite, fistole cutanee, lesioni atrofico-cicatriziali del lupus eritematoso discoide, lichen scleroatrofico, lichen mucoso erosivo);
- alcune *genodermatosi*: xeroderma pigmentoso, albinismo oculocutaneo, epidermolisi bollosa distrofica, epidermodisplasia verruciforme, sindrome di Ferguson-Smith, disceratosis congenita, sindrome KID, porocheratosis.

Diagnosi^{22, 23}

Il sospetto clinico di SCC necessita di conferma istologica. Il referto istologico deve includere le seguenti informazioni:

- pattern patologico;
- margini;
- morfologia cellulare;
- grado di differenziazione (secondo Broders);
- spessore (in mm);
- livello di invasione (livello di Clark);
- presenza o assenza di invasione perineurale, ematica o linfatica.

Il sospetto clinico di metastasi linfonodali deve essere confermato istologicamente (ago-aspirato ecograficamente guidato o esplorazione linfonodale chirurgica). Nei pazienti affetti da SCC ad elevato rischio si consiglia di eseguire l'esame citologico su agoaspirato con ago sottile anche in assenza di linfadenomegalia. Il ruolo diagnostico e prognostico della biopsia del linfonodo sentinella non è definito.

Manifestazioni cliniche ^{6, 14}

L'SCC si sviluppa come lesione singola o *ex novo* o su pregresse precancerosi. L'evoluzione di una precancerosi verso l'SCC deve essere sospettata in presenza di: infiammazione perilesionale, infiltrazione, erosioni, ulcerazioni, emorragie.

L'SCC interessa prevalentemente le mucose o la zona di passaggio tra cute e mucosa. Nella sua fase iniziale si presenta come una papula ipercheratosica, del colore della cute normale o lievemente eritematosa, di consistenza aumentata. Nel tempo l'infiltrato flogistico e l'infiltrato neoplastico dei tessuti sottostanti e circostanti determinano la formazione di un nodulo, di colore roseo o grigio-biancastro, di consistenza duro-elastica, a superficie cheratosica (*forma nodulare*). La predominanza degli aspetti proliferativi dà luogo alla *forma vegetante* caratterizzata clinicamente da un nodulo infiltrato, a superficie ricoperta da squamo-croste tenacemente aderenti. La *forma ulcero-vegetante* è la più frequente. Si manifesta come un nodulo duro, a superficie irregolare, vegetante ed ulcerata. L'ulcerazione ha margini duri, ispessiti ed estroflessi.

Il carcinoma verrucoso è una distinta variante di SCC ben differenziato a basso grado di malignità, con scarsa potenzialità metastatica. Il carcinoma verrucoso è un tumore della cute e delle mucose, esofitico, a lenta crescita che solo tardivamente penetra in profondità. Comprende la *papillomatosi florida del cavo orale*, il *carcinoma cuniculatum* che si localizza elettivamente al piede ed il *tumore di Buschke-Löwenstein* degli organi genitali esterni e della regione perineale.

L'SCC *del labbro* si localizza generalmente al labbro inferiore. Insorge quasi sempre su una cheilite attinica ed evolve rapidamente verso la formazione di un tumore vegetante ed infiltrato. È più frequente nel sesso maschile. L'SCC *della mucosa orale* è più frequente nei fumatori e nei bevitori di alcol. Nel suo esordio può avere l'aspetto di una lesione leucoplasiaca o più spesso eritroplasiaca che assume rapidamente un aspetto vegetante. L'SCC *del pene* è raro; si localizza al glande, al prepuzio, al solco balanoprepuziale e al foglietto interno del prepuzio. È una neoplasia maligna ad alto grado di malignità che insorge su processi infiammatori cronici (lichen scleroatrofico, balanopostiti) o su un'eritroplasia di Queyrat. Altri fattori di rischio sono la fotochemioterapia e l'infezione da HPV. L'SCC *vulvare* colpisce donne di età tra 60 e 70 anni. È la forma più frequente di carcinoma vulvare (80-90%). Il ruolo eziopatogenetico dell'infezione da HPV è ben noto. Il tumore è spesso preceduto da aree eritroplasiche o da lesioni di lichen sclero-atrofico.

Le metastasi compaiono inizialmente come adenopatia satellite, quelle a distanza si manifestano di solito entro 2 anni. Sedi più comuni di diffusione sono polmone e fegato, anche ossa ed encefalo possono essere interessati.

Sulle mucose e sulle le zone di transizione cute-mucosa l'SCC è contraddistinto da un comportamento biologico particolarmente aggressivo mostrando una percentuale di metastatizzazione più elevata rispetto a quella registrata anatomiche sulla cute.

Istopatologia ⁶

All'esame istopatologico si osservano:

- lobuli o cordoni mal delimitati di cheratinociti atipici;
- cheratinociti atipici con nuclei pleiomorfi e nucleoli multipli;
- nelle forme ben differenziate: "perle cornee" costituite da strati concentrici di cellule squamose che tendono alla cheratinizzazione;
- nelle forme scarsamente differenziate: numerose mitosi atipiche, perdita dei ponti intercellulari ed acantolisi.

La classificazione di Broders distingue l'SCC in 4 gradi di differenziazione in relazione al rapporto cellule differenziate/cellule non differenziate.

Grado 1: cellule differenziate/cellule non differenziate: 3:1

Grado 2: cellule differenziate/cellule non differenziate: 1:1

Grado 3: cellule differenziate/cellule non differenziate: 1:3

Grado 4: cellule differenziate/cellule non differenziate: > 1/3

Sono state descritte diverse varianti istologiche di SCC: adenoidea o acantolitica, a cellule fusate, a cellule chiare, verrucosa ad alto grado di differenziazione e variante di Buschke-Löwenstein.

Prognosi ²³

La potenzialità metastatica dell'SCC varia in rapporto a diversi parametri:

- *sede anatomica* (riportate in ordine decrescente di potenzialità metastatica)
 - mucose e zone di transizione cute-mucosa
 - ad insorgenza su cicatrici da ustioni, tragitti fistolosi, sedi di radiodermite, ulcere croniche, malattia di Bowen
 - zone fotoprotette (regione plantare, sacrale, perineale)
 - padiglione auricolare
 - labbro
 - ad insorgenza in sedi fotoesposte ad eccezione del labbro e del padiglione auricolare
- *dimensioni*
 - *diametro: < 2 cm*
 - percentuale di recidiva: 7,4%
 - percentuale di metastatizzazione: 9,1%
 - *diametro: > 2 cm*
 - percentuale di recidiva: 15,2%
 - percentuale di metastatizzazione: 30,3%
- *livello di invasione*: il rischio di recidiva aumenta all'aumentare del livello di invasione;
 - *diametro: < 4 cm o tumori confinati nel derma papillare*
 - percentuale di metastatizzazione: 6,7%
 - *diametro: > 4 cm o tumori che invadono il tessuto sottocutaneo (livello di Clark V)*
 - percentuale di metastatizzazione: 45,7%
- *grado di differenziazione*
 - grado di Broders 3 e 4: rischio di recidiva e di metastatizzazione doppio e triplo rispetto agli SCC ben differenziati

- invasione perineurale: indice prognostico negativo
- invasione ematica o linfatica: non sembra essere un fattore di rischio indipendente
- immunosoppressione
- terapia: il rischio di recidiva dipende dal tipo di trattamento; gli SCC ricorrenti hanno un rischio di metastatizzazione più elevato.

SCC: fattori di rischio

	SEDE	DIAMETRO	SPESSORE E LIVELLO DI INVASIONE	CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE	STATO DI IMMUNO-COMPETENZA DELL'OSPITE
Basso rischio	Sedi fotoesposte, tranne labbro e padiglione auricolare	< 20 mm	Tumore di spessore < 4 mm e confinato nel derma	Ben differenziato o carcinoma verrucoso	Immuno-competenza
Rischio elevato	Mucose, zone di transizione cute mucosa, labbro, padiglione auricolare	> 20 mm	Tumore di spessore > 4 mm che sconfinava il derma	Moderatamente differenziato	Terapia immuno-soppressiva (ad es. trapianto d'organo)
	SCC ricorrente			Scarsamente differenziato	Immuno-soppressione cronica (leucemia, linfoma)
	Sedi non fotoesposte (ad es. regione perineale, sacrale, plantare)			Invasione perineurale, istotipo a cellule acantolitiche, spinose o desmoplastico	
	SCC insorgente su radiodermite, ulcere croniche, cicatrici da ustione, malattia di Bowen			Escissione incompleta	

Gestione terapeutica ^{22, 23}

L'approccio terapeutico dell'SCC dipende da numerosi fattori, quali sede e dimensioni della lesione, età e condizioni generali del paziente, comorbidità. Una programmazione terapeutica multidisciplinare permette di valutare presidi terapeutici alternativi o complementari alla chirurgia. In tal modo è possibile ridurre la probabilità di recidiva loco-regionale e di controllare la malattia in fase avanzata (metastasi linfonodali e viscerali) con esiti funzionali migliori.

Escissione chirurgica

L'escissione chirurgica rappresenta il trattamento elettivo per la maggior parte degli SCC in quanto permette il controllo istologico, estemporaneo o post-operatorio, dei margini di resezione. Si raccomanda un margine di resezione di 4 mm quando la lesione ha diame-

tro < 2 cm e margini clinicamente ben definiti. Tale ampiezza del margine di resezione garantisce la completa escissione della lesione nel 95% dei pazienti trattati.

Un margine di resezione di almeno 6 mm si raccomanda quando la sede è ad elevato rischio (orecchio, labbra, cuoio capelluto, palpebre, naso), il diametro > 2 mm, il grado di Broders è 2, 3 o 4, o vi è infiltrazione del tessuto sottocutaneo. L'ampliamento del margine di resezione, quando tecnicamente possibile, riduce il rischio di escissione incompleta. Per l'SCC primitivo ad elevato rischio la tecnica di Mohs è il trattamento di scelta in quanto l'escissione chirurgica incompleta si associa a recidiva ed a possibile metastatizzazione. Inoltre, gli SCC ad alto rischio sono caratterizzati dalla comparsa di metastasi microscopiche perilesionali, metastasi "in transit", causa di recidiva locale o di metastatizzazione. Poiché la tecnica di Mohs non evidenzia tali micrometastasi si consiglia di ampliare ulteriormente il margine di resezione.

Criochirurgia

È stata proposta per carcinomi di piccole dimensioni, ben delimitati clinicamente; deve essere preceduta dall'esame biotipico della lesione per cui tanto vale ricorrere all'escissione chirurgica. Il risultato estetico è generalmente soddisfacente. È sconsigliata comunque per il trattamento dell'SCC ricorrente.

Radioterapia

È possibile quando l'escissione chirurgica è controindicata (età, condizioni generali del paziente, comorbidità, tumori di grandi dimensioni o localizzati in sedi poco aggredibili con la chirurgia, quali labbro, orecchio, naso). Il trattamento, se corretto, ha elevata percentuale di controllo della malattia.

Follow-up

Il 95% delle recidive ed il 95% delle metastasi si verificano entro 5 anni. Un follow-up a lungo termine è, pertanto, raccomandato. Inoltre, i pazienti devono essere educati ad eseguire un'autoesame periodico al fine di riconoscere precocemente eventuali recidive e metastasi linfonodali.

COMMENTO

La revisione dei dati di letteratura disponibili conferma che la terapia di prima scelta per le neoplasie cutanee di origine epiteliale è chirurgica. Tuttavia, in diverse occasioni essa non può essere effettuata con intento radicale a causa di limitazioni anatomiche legate alla sede della malattia, alla sua estensione/diffusione o alle condizioni cliniche del paziente. Negli ultimi anni sono state sperimentate diverse modalità di trattamento che hanno modificato in modo significativo l'approccio terapeutico di tali neoplasie. Elemento comune di queste nuove proposte terapeutiche è la scarsità di studi clinici controllati e randomizzati in grado di valutare la loro efficacia e di studi comparativi tra le varie forme di terapia. La maggior parte degli trial sinora disponibili sono di tipo retrospettivo con campioni eterogenei per

stadio di malattia e numero di pazienti, gravati da diversi “bias” metodologici. Pertanto, i risultati devono essere valutati con attenzione; futuri studi clinici randomizzati e con protocolli standardizzati sono necessari.

Bibliografia

- ¹ Madan V, Lear JT, Szeimies RM. *Non-melanoma skin cancer*. Lancet 2010;375:673-85 [Review].
- ² Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)*. Br J Dermatol 2003;149:1200-6 [Studio epidemiologico].
- ³ Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, et al. *Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study*. Int J Cancer 2007;121:2105-8 [Studio epidemiologico].
- ⁴ Wong CS, Strange RC, Lear JT. *Basal cell carcinoma*. BMJ 2003;327:794-8 [Review].
- ⁵ Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. *Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years*. JAMA 2005;294:681-90 [Studio epidemiologico].
- ⁶ McGuire JF, Ge NN, Dyson S. *Nonmelanoma skin cancer of the head and the neck I: histopathology and clinical behaviour*. Am J Otolaryngol 2009;30:121-33 [Review].
- ⁷ Bongiorno MR, Pistone G, Aricò M. *Basal cell carcinoma syndrome: pathophysiology of programmed cell death*. G I Dermatol Venereol 2003;138:311-5 [Review].
- ⁸ Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, et al. *Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population*. J Invest Dermatol 2009;129:323-8 [Studio epidemiologico].
- ⁹ Ramachandran S, Fryer AA, Smith A, et al. *Cutaneous basal cell carcinomas: distinct host factors are associated with the development of tumors on the trunk and on the head and neck*. Cancer 2001;92:354-8 [Studio retrospettivo].
- ¹⁰ Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Williams GM, et al. *Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: a 16-year longitudinal study*. Int J Cancer 2010 Mar 1 [Studio prospettico].
- ¹¹ Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, et al. *Associations between UVR exposure and basal cell carcinoma site and histology*. Cancer Lett 2004;216:191-7 [Studio retrospettivo].
- ¹² Neale RE, Davis M, Pandeya N, et al. *Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure*. J Am Acad Dermatol 2007;56:380-6 [Studio prospettico].
- ¹³ Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, et al. *Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors*. J Am Acad Dermatol 2005;52:468-73 [Studio retrospettivo].
- ¹⁴ Vargo N. *Basal cell and squamous cell carcinoma*. Semin Oncol Nurs 2003;19:12-21 [Review].
- ¹⁵ Sterry W; European Dermatology Forum Guideline Committee. *Guidelines: the management of basal cell carcinoma*. Eur J Dermatol 2006;16:467-75 [Linee Guida].
- ¹⁶ Telfer NR, Colver GB, Morton CA; British Association of Dermatologists. *Guidelines: the management of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol 2008;159:35-48 [Linee Guida].

- 17 Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. *Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists.* Br J Dermatol 1999;141:415-23 [Linee Guida].
- 18 Cox NH, Eedy DJ, Morton CA, Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists. *Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update.* Br J Dermatol 2007;156:11-21 [Linee Guida].
- 19 Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. *Guidelines for management of Bowen's disease. British Association of Dermatologists.* Br J Dermatol 1999;141:633-41 [Linee Guida].
- 20 Neubert T, Lehmann P. *Bowen's disease – a review of newer treatment options.* Ther Clin Risk Manag 2008;4:1085-95 [Review].
- 21 Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. *Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review.* Head Neck Oncol 2009;25:22 [Review].
- 22 Motley R, Kersey P, Lawrence C; British Association of Dermatologists; British Association of Plastic Surgeons. *Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma.* Br J Plast Surg 2003;56:85-91 [Linee Guida].
- 23 Motley R, Kersey P, Lawrence C; British Association of Dermatologists; British Association of Plastic Surgeons; Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology. *Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma.* Br J Dermatol 2002;146:18-25 [Linee Guida].

Malattie rare

A. Patrizi, I. Neri

Le malattie rare con manifestazioni dermatologiche esclusive o prevalenti sono molto numerose, tuttavia solo alcune presentano caratteristiche di frequenza tali da rendere probabile che ogni dermatologo si imbatta in qualcuno di questi casi. Appartengono certamente a questo gruppo due genodermatosi relativamente frequenti in cui le manifestazioni cutanee sono tipiche e fanno parte dei criteri di diagnosi. Tali sindromi sono la neurofibromatosi tipo 1, che rappresenta la più frequente sindrome ereditaria a trasmissione autosomica dominante, e la sclerosi tuberosa, le cui manifestazioni cutanee si presentano, anche, così presto nella vita del paziente da rendere il ruolo del dermatologo determinante nel porre una diagnosi precoce e nel programmare un'adeguata gestione della malattia. Limiteremo pertanto la nostra trattazione a tali patologie.

NEUROFIBROMATOSI

Definizione ed aspetti generali

La neurofibromatosi (NF) fa parte del gruppo delle facomatosi cutanee. Le principali varietà sono la NF1 e la NF2. La NF1 si caratterizza per la comparsa di macchie caffelatte, lentiggini, neurofibromi cutanei ed una grande varietà di complicanze che ne possono condizionare la prognosi.

Classificazione delle varie forme di neurofibromatosi

- Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)
- NF1 "a mosaico"
- Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2)
- NF2 "a mosaico"
- Schwannomatosi
- Schwannomatosi "a mosaico"
- Neurofibromatosi spinale
- Neurofibromatosi intestinale

(continua)

(segue)

– Macchie caffelatte a trasmissione autosomica dominante ("Legius syndrome")
– Neurofibromi a trasmissione autosomica dominante
– Sindrome di Watson
– Sindrome NF1/Noonan

Da NIH, 1988, mod. ¹

Neurofibromatosi di tipo 1

Detta anche malattia di von Recklinghausen, rappresenta la più frequente sindrome a trasmissione autosomica dominante.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

Colpisce alla nascita 1 soggetto su 2500-3000 mentre la prevalenza durante la vita è 1 soggetto su 4000-5000 ².

Sesso

Non esiste predilezione di sesso ed è presente in tutte le razze.

Eziopatogenesi

La NF1 è trasmessa geneticamente con modalità autosomica dominante, ma circa la metà dei casi è dovuta a nuove mutazioni ³⁻⁵. Il gene della NF1, che si trova in posizione 17q11.2, è lungo 335 kb ed è costituito da 60 esoni. La proteina codificata da tale gene è la *neurofibromina* ben rilevabile nelle cellule nervose. Probabilmente la neurofibromina accelera la conversione di p21ras dalla sua forma attiva p21ras GTP a quella inattiva p21ras GDP, poiché il gene ha ampia analogia di sequenza con la proteina che regola l'attività GTPasica dell'oncogene ras. Mutazioni a carico del gene, pertanto, alterando la neurofibromina, che agisce da *tumor suppressor*, potrebbero indurre lo sviluppo di tumori, favorendone la crescita ⁶.

Decorso e prognosi

La prognosi è condizionata dall'insorgenza delle complicanze. Esse per lo più si realizzano precocemente e, se un paziente divenuto adulto non ne ha realizzata nessuna severa, il rischio di contrarle tardivamente diminuisce. Tra le cause di morte infantili le più frequenti sono il rhabdomyosarcoma pelvico e le leucemie; in età adulta possono verificarsi neurofibrosarcomi, per lo più su precedenti neurofibromi plessiformi.

Diagnosi

Per porre diagnosi di NF1, un paziente deve presentare almeno due dei criteri proposti nel 1988 da *National Institutes of Health*.

Criteria per la diagnosi di NF1 (NIH, 1988) ¹

– Sei o più macchie caffelatte con diametro > 5 mm nel periodo pre-pubere o > 15 mm nel periodo post-pubere
– Due o più neurofibromi di ogni tipo o uno o più neurofibromi plessiformi
– Lentiggini ascellari o inguinali
– Glioma delle vie ottiche
– Due o più noduli di Lisch (amartomi dell'iride)
– Una specifica lesione ossea come la displasia dello sfenoide o l'assottigliamento della corticale delle ossa lunghe con o senza pseudoartrosi
– Un parente di primo grado (genitore, fratello, figlio) affetto da NF1 diagnosticata secondo i criteri sopra indicati

È importante sottolineare che, rendendosi i segni clinici via via più evidenti con l'aumentare dell'età dei pazienti, i criteri succitati non permettono di porre una diagnosi corretta di NF1 in bambini molto piccoli in circa la metà dei casi. L'unico criterio già ben evidente dai primi mesi di vita sono le macchie caffelatte che, però, a questa età non sono sempre di numero e dimensioni sufficienti a porre diagnosi, viceversa già all'età di 11 anni il 95% degli individui affetti può essere diagnosticato con certezza.

Clinica

I segni clinici della NF1 si dividono in:

1. principali o maggiori;
2. minori;
3. complicanze.

I *segni clinici principali* comprendono 3 segni cutanei – le macchie caffelatte, le lentiggini ascellari e/o inguinali e i neurofibromi cutanei e nodulari – e un quarto a livello oculare – i noduli di Lisch.

Macchie caffelatte. Sono melanosmi localizzate epidermiche, in cui l'iperpigmentazione è dovuta ad un aumento della melanina nei melanociti e nelle cellule epidermiche dello strato basale e spinoso, senza aumento di numero dei melanociti stessi. Le macchie caffelatte della NF1 sono più o meno intensamente colorate, piane, variano di dimensioni da 0,5 cm fino ad interessare ampie superfici, anche se quasi sempre non superano i 10 cm di diametro. Presentano tipicamente bordi regolari, forma rotondeggiante o ovalare, con colore variabile dal bruno scuro al bruno chiaro. Spesso già presenti alla nascita, compaiono comunque precocemente aumentando di numero e diametro. Possono interessare qualunque area cutanea, anche se sono eccezionali al volto ed assenti in sede palmo-plantare.

Lentiggini ascellari e/o inguinali. Sono macule iperpigmentate simili alle macchie caffelatte, del diametro di 1-4 mm. Solitamente compaiono nell'infanzia, di rado prima dei 3 anni di età. Le lentiggini ascellari (le più frequenti) e inguinali sono anche dette "segno di Crowe" ed hanno significato diagnostico per NF1, essendo queste due aree tipicamente non fotoprotette. In molti casi, tuttavia, possono trovarsi anche a livello del collo, delle pieghe sottomammarie, dell'area periorale o diffuse sulla cute.

Neurofibromi. Possono essere distinti in cutanei o dermici, sottocutanei o nodulari e plessiformi.

Neurofibromi cutanei o dermici. Sono lesioni frequenti che esordiscono di solito attorno alla pubertà. Sono di numero e dimensioni molto variabili; il colore è di solito quello della cute normale, ma possono essere rosso-violacei o pigmentati. Le sedi più colpite sono il tronco ed il collo, più di rado sono la parte prossimale degli arti ed il capo. Sono classificati in sessili e pedunculati: di solito, inizialmente, sono sessili poi, con il progressivo accrescimento, tendono a divenire pedunculati.

Neurofibromi sottocutanei o nodulari. Sono assai più rari di quelli cutanei e interessano le radici nervose e, per tale ragione, sono frequente causa di deficit sensitivi o motori.

Noduli di Lisch. Sono piccoli (fino a 2 mm) amartomi pigmentati dell'iride, giallo-marroni, cupoliformi, rotondeggianti, a limiti netti, quasi sempre bilaterali. Raramente visibili a occhio nudo, si osservano bene con la lampada a fessura.

I *segni clinici minori* sono rappresentati da bassa statura e macrocefalia presenti rispettivamente in 1/3 e nella metà dei casi.

Le *complicanze* condizionano la prognosi della malattia e sono principalmente a carico della *cute* (neurofibromi plessiformi e xantogranulomi giovanili); del *sistema nervoso* (gliomi delle vie ottiche) e *delle ossa* (displasia dello sfenoide, assottigliamento della corticale delle ossa lunghe).

Complicanze cutanee

I neurofibromi plessiformi sono per lo più unici, congeniti o ad esordio nell'infanzia. Si osservano in circa 1/4 dei pazienti con NF1. Se ne distinguono due varietà: la forma diffusa che consiste in una placca rilevata di consistenza molle, di solito di dimensioni medio-grandi (può interessare un'intera estremità), di colore rosso violaceo o bruno, talora pelosa. Alla palpazione si ha la sensazione del classico "sacco di vermi". La localizzazione prevalente è il tronco, la più pericolosa è quella palpebrale.

L'altra varietà di neurofibroma plessiforme è quella sottocutanea nodulare. Più rari, questi neurofibromi compaiono più tardivamente nella seconda infanzia o adolescenza e sono formati da neurofibromi nodulari raggruppati, localizzati lungo il decorso di un nervo.

Xantogranulomi giovanili multipli sono assai più frequenti nei bambini con NF1 e possono essere associati a leucemia mieloide.

Terapia

Purtroppo non esiste alcun trattamento in grado di prevenire il manifestarsi delle lesioni e delle complicanze della NF1. Il ketotifene appare efficace nel controllare il prurito associato ai neurofibromi, ma non nel fermarne la crescita. È impossibile rimuovere chirurgicamente tutti i neurofibromi, ma possono essere tolte le lesioni in sedi critiche.

Inoltre è utile la consulenza genetica sia per il paziente che per i familiari.

Neurofibromatosi di tipo 2 ²

La NF2 o neurofibromatosi acustica bilaterale è una malattia a trasmissione autosomica dominante con frequenza pari a 1:50.000. La caratteristica peculiare è lo sviluppo di sch-

wannomi vestibolari bilaterali. A differenza della NF1, la NF2 ha manifestazioni cutanee meno importanti, caratterizzate da chiazze caffelatte e schwannomi cutanei superficiali o profondi; rari i neurofibromi e assenti i neurofibromi plessiformi.

NF1 a mosaico o segmentale ^{4,7}

Questa varietà, di interesse pressoché esclusivo dermatologico è assai più rara della NF1 classica (1 caso su 40000/70000 persone).

Le 4 varietà principali della NF1 a mosaico o segmentale, dovuta ad una mutazione somatica post-zigotica, sono le seguenti:

- vera neurofibromatosi segmentale unilaterale;
- neurofibromatosi segmentale bilaterale simmetrica o asimmetrica;
- neurofibromatosi segmentale con coinvolgimento profondo;
- neurofibromatosi segmentale ereditaria.

La sede prediletta è il tronco e le lesioni cutanee in oltre il 50% dei casi sono costituite dai soli neurofibromi; tuttavia in alcuni pazienti, specie in età pediatrica, possono essere presenti solo lesioni pigmentate.

Sindrome Legius

Questa rara forma, denominata precedentemente NFLS (*neurofibromatosis type 1-like syndrome*), colpisce famiglie in cui è presente un fenotipo con solo macchie caffelatte e lentigini ascellari ed inguinali. In nessuno dei pazienti riportati erano presenti neurofibromi e noduli di Lisch.

La sindrome è stata recentemente associata a mutazioni del gene SPRED1 nel locus 15q13.2 ⁸.

TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

Definizione ed aspetti generali

La sclerosi tuberosa, nota anche come malattia di Pringle-Bourneville o con l'acronimo EPILO-IA (dalla triade sintomatologica che si pensava tipica della malattia "epilepsy, low intelligence, adenoma sebaceo") e di recente nominata definitivamente *Tuberous Sclerosis Complex* (TSC), è una malattia ereditaria multisistemica caratterizzata dallo sviluppo di amartomi in vari organi quali la cute, gli occhi, i polmoni, i reni ed il fegato ⁹⁻¹¹.

Classificazione

La malattia può essere classificata in base alla probabilità di diagnosi, come segue:

- TSC definita: due criteri maggiori o un criterio maggiore e due minori;

- TSC probabile: un criterio maggiore e uno minore;
 - TSC sospetta: un criterio maggiore o almeno due criteri minori;
- secondo i criteri diagnostici proposti da NIH ^{11, 12} (v. Diagnosi).

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

L'incidenza nella popolazione generale varia a seconda delle casistiche da 1:6000 a 1:10000 individui sani ¹⁰.

Sesso

Non esiste una predilezione di sesso ed è presente in tutte le razze.

Decorso e prognosi

La malattia presenta elevata penetranza ma espressività fenotipica molto variabile, anche all'interno della stessa famiglia. Studi riguardanti la correlazione genotipo-fenotipo hanno mostrato che mutazioni sul gene TSC2 sono più spesso sporadiche e sovente responsabili delle forme più severe ¹⁰. Le manifestazioni cutanee ed extracutanee insorgono nell'infanzia, nell'adolescenza o nell'età adulta e tendono ad aggravarsi con l'età.

Eziopatogenesi e comorbidità

È una malattia genetica, trasmessa in modo autosomico dominante in circa un terzo dei casi e nei restanti è causata da mutazioni *de-novo*. I geni in causa sono due e sono denominati TSC1 e TSC2. Solo nel 10-15% dei casi non si ritrova alcuna mutazione, da cui la denominazione attuale di TSC che marca l'eterogeneità genetica.

TSC1 produce la proteina chiamata amartina di 8,6 kb ed è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 9, nella regione cromosomica 9q34.3; TSC2 codifica per la proteina chiamata tuberina di 5,5 kb ed è localizzato sul braccio corto del cromosoma 16, nella regione 16p13,3 ¹³.

Le due proteine formano il complesso amartina-tuberina ed agiscono in sinergia funzionale, infatti tale complesso, tramite la via della fosfoinositide-3-chinasi (PI3K), agisce come oncosoppressore intervenendo nella regolazione dei processi di proliferazione e differenziazione cellulare ¹⁴. Questa ipotesi spiega perché ad eterogeneità genetica di TSC non corrisponde eterogeneità fenotipica. Tuttavia, per lo sviluppo della malattia, sarebbe necessaria una seconda mutazione somatica (chiamata *two steps*). La seconda mutazione, avviene a livello cellulare (teoria di Knudson), è casuale ed è prodotta principalmente dalla perdita di eterozigosi e dalla instabilità microsatellitare che provocano la distruzione del secondo allele e la formazione degli amartomi ^{10, 13}.

Diagnosi

Clinica – segni cutanei e segni neurologici

La diagnosi di TSC si basa su criteri clinici ^{11, 12, 15}. Quelli attualmente seguiti sono suddivisi in maggiori e minori come di seguito riportato.

Criteria di diagnosi per TSC (National Institute of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex) ^{11, 12}

Criteria maggiori
– Angiofibromi del volto o placca frontale
– Fibromi ungueali o periungueali non traumatici
– Macchie ipocromiche ≥ 3
– Chiazza a pelle di zigrino (nevo connettivale)
– Amartomi nodulari retinici
– Tuberi corticali
– Nodulo subependimale
– Astrocitoma subependimale a cellule giganti
– Rabdomiomi cardiaci singoli o multipli
– Linfoangiomiomatosi, angiomiolipoma renale o entrambe
Criteria minori
– Pits dentali
– Polipi rettali amartomatosi
– Cisti ossee
– Eterotopie cerebrali nella sostanza bianca
– Fibromi gengivali
– Amartomi non renali
– Chiazze acromiche retiniche
– Ipocromie cutanee a coriandolo
– Cisti renali multiple

Diagnosi TSC definitiva: due criteri maggiori o un criterio maggiore e due minori; TSC probabile: un criterio maggiore e uno minore; TSC sospetta: un criterio maggiore o almeno due criteri minori.

Sono inoltre presenti, sebbene non riportati nell'ambito dei criteri diagnostici, sintomi neurologici che condizionano in modo importante la vita di questi pazienti. Essi comprendono principalmente crisi epilettiche e ritardo mentale.

I segni cutanei sono importanti nella diagnosi di malattia ed i criteri maggiori comprendono le macchie ipomelanotiche, gli angiofibromi del volto, le chiazze a pelle di zigrino, le placche fibrose della fronte ed i fibromi ungueali e periungueali. In quelli minori sono inclusi le ipocromie a coriandolo, i *pits* dentali ed i fibromi gengivali.

Le macule *ipocromiche* o *ipomelanotiche*, presenti in oltre il 90% dei casi, sono caratterizzate da:

- essere già presenti alla nascita o comparire nei primi mesi/anni di vita;

- essere in numero variabile ma sempre superiore a tre;
- avere forma variabile, rotonda o poligonale, sebbene le più tipiche siano a forma di foglia di acero. Raramente possono avere disposizione lineare;
- avere dimensioni variabili da 3-4 mm a diversi centimetri;
- interessare preferenzialmente il tronco ed i glutei, ma anche gli arti, specie quelli inferiori, e più raramente il volto ed il cuoio capelluto (peliosi);
- essere meglio evidenziate all'esame con luce di Wood.

Il decorso è spontaneamente regressivo, perciò nell'età adulta si osservano con minore frequenza ¹⁵.

Le macule ipocromiche possono essere presenti anche nella popolazione sana sin dall'epoca neonatale, in genere una o due, ma eccezionalmente in numero pari o superiore a tre. La diagnosi differenziale si pone con il nevo anemico, la vitiligine, la ipomelanosidi di Ito o mosaicismi cutanei, se decorrono lungo le linee di Blaschko.

All'esame ultrastrutturale si osservano melanosomi più piccoli e ridotti di numero mentre i melanocitici sono normali.

Gli *angiofibromi* del volto, erroneamente denominati in passato "adenomi sebacei", sono un segno tipico di TSC sono presenti in percentuale variabile dal 65 al 90% dei casi. Sono caratterizzati da:

- esordio tra 2 e 6 anni con tendenza ad aumentare sino alla pubertà per poi rimanere stabili;
- papule emisferiche, di colorito rosso o roseo-rosso, a superficie liscia talora con teleangiectasie e consistenza fibrosa;
- localizzazione, in genere simmetrica, nell'area centrale del volto, al dorso del naso, alle pieghe naso-geniene ed alle guance. Talora interessamento anche di fronte, mento e padiglioni auricolari;
- numero variabile da pochi elementi sino ad alcune centinaia;
- istologia tipica per angiofibromi con fibrosi dermica ed iperplasia dei vasi, senza alterazioni delle ghiandole sebacee.

Sono riportate forme segmentali di angiofibromi che rappresentano forme a mosaico di TSC ¹⁶.

Gli angiofibromi sono di solito asintomatici, di rado causano prurito o bruciore. Talora aumentano di dimensione sino a formare placche o lesioni vegetanti che raramente causano sanguinamento.

Angiofibromi multipli sono osservati anche nel 43-88% dei soggetti con MEN (*multiple endocrine neoplasia*) type 1. In diagnosi differenziale si considerano i tricopiteliomi, i siringomi eruttivi, le papule infiammatorie della rosacea e dell'acne.

Le placche fibrose della fronte e del cuoio capelluto e talora del volto sono riportate in oltre il 30% dei casi ¹⁰. Sono caratterizzate da:

- esordio precoce, talora già presenti alla nascita;
- placche rilevate, di colorito rossastro o bruno chiaro con superficie mammellonata, di consistenza duro-elastica. Le dimensioni variano da pochi millimetri ad alcuni centimetri;
- localizzazione elettiva alla fronte ed al cuoio capelluto;
- istologicamente, come gli angiofibromi, da fibrosi dermica con minore iperplasia dei vasi.

Le *placche "a pelle di zigrino"* o "*a buccia d'arancia*" si osservano in circa il 54% dei casi¹⁰. In genere compaiono tra i 5 ed i 14 anni. Sono caratterizzate da:

- placche più chiare o più scure o del colorito della cute normale, lievemente rilevate, con superficie liscia o a buccia d'arancia per dilatazione degli sbocchi follicolari. Le dimensioni variano da pochi millimetri ad alcuni centimetri;
- sede prediletta il tronco, specie la regione lombo-sacrale;
- numero variabile, uniche o multiple;
- all'istologia sono amartomi del tessuto connettivo con aumento delle fibre collagene ed elastiche.

I *fibromi periungueali* sono noti anche come "tumori di Koënen". Originano dal letto ungueale ed in genere compaiono intorno all'adolescenza^{10,16}. Sono caratterizzati da:

- neoformazioni di forma allungata, del colorito della cute normale o rosee, di consistenza fibrosa. Talora la parte distale è cheratosica. Le dimensioni variano da pochi millimetri ad alcuni centimetri;
- predilezione per il sesso femminile;
- localizzazione alla parte laterale dell'unghia o più raramente al di sotto della lamina;
- numero variabile, talora multipli;
- predilezione per i piedi;
- istologia di fibromi o angiofibromi.

Con gli anni tendono ad aumentare sia di numero che di dimensione e possono causare onicodistrofia, dolore, o, più raramente, andare incontro a sovrainfezione.

Entrano in diagnosi differenziale con le verruche volgari e con la fibromatosi digitale acquisita.

Le *ipocromie a coriandolo* sono macule ipocromiche lenticolari o "*confetti-like spot*", di pochi millimetri di diametro localizzate prevalentemente alle gambe, bilateralmente talora con disposizione segmentale. Queste lesioni possono essere meglio evidenziate all'esame con luce di Wood, specie nei soggetti con pelle chiara.

Pur considerate distintive della malattia, sono molto rare e pertanto costituiscono un criterio minore. Sono infatti presenti solo nel 30% dei bambini con TSC^{15,16} e poiché, solitamente, compaiono tardivamente, in soggetti che in cui è già posta la diagnosi di malattia, le macule ipocromiche a coriandolo potrebbero anche sfuggire all'attenzione ed essere sottostimate o confuse con altre forme di macule lenticolari ipocromiche come per esempio le chiazze leucodermiche lenticolari o "*confetti leucoderma*", che prediligono soggetti anziani, più frequentemente di sesso femminile ed hanno distribuzione prevalente agli arti inferiori. Queste lesioni sono considerate segni di photoaging e non sono più frequenti nei pazienti con TSC.

Manifestazioni extracutanee

La TSC è una sindrome neuro-cutanea ed il sistema nervoso centrale è l'organo principalmente coinvolto. I sintomi neurologici sono strettamente legati al numero, alla localizzazione e alle dimensioni dei tubercoli corticali. In genere le crisi epilettiche compaiono precocemente dopo la nascita, entro il secondo anno di vita e rappresentano il primo sintomo della malattia. Sono presenti intorno all'80% dei soggetti con TSC. Ritardo mentale, di grado variabile si realizza in circa la metà dei pazienti con epilessia, mentre è più raro negli altri.

Altri segni clinici

Segni oculari. Si possono riscontrare piccoli noduli, denominati "phacomas". Si tratta di amartomi astrocitici della retina o del nervo ottico di uno e entrambi gli occhi.

Segni cardiaci. I rhabdomiomi cardiaci, singoli o multipli, nell'80% dei casi sono associati a TSC. Sono tumori congeniti, già presenti durante la vita intrauterina e possono essere diagnosticati mediante ecografia. Essi sono però presenti solo nel 30-50% dei pazienti con TSC. L'evoluzione è verso la regressione spontanea nei primi anni di vita o nell'adolescenza.

Segni renali. Nel 15% dei casi sono presenti angiomiolipomi renali di solito multipli e bilaterali. Rene policistico si riscontra nel 10% dei casi e può causare insufficienza renale cronica. Le cisti sembrano comparire nei soggetti con delezione di TSC2 e del gene contiguo PKD1 (*polycystic kidney disease*)¹⁰.

Segni polmonari. In alcune soggetti è presente una linfangiomatosi polmonare come segno di TSC.

Indagini

Nei primi mesi di vita la presenza di tre o più chiazze ipocromiche deve allertare il dermatologo a porre il sospetto di TSC. Va eseguito esame con luce di Wood. Si deve eseguire un'anamnesi volta ad individuare la presenza di familiari affetti che debbono essere sempre sottoposti ad accurata visita dermatologica con luce di Wood. Il bambino deve essere sottoposto a visita neurologica. Se la diagnosi è confermata devono essere ricercate altre localizzazioni cutanee ed extracutanee della malattia tramite:

- follow-up clinico, dermatologico ed esame con luce di Wood;
- visita neurologica ed elettroencefalogramma;
- risonanza magnetica (RM) o tomografia assiale computerizzata (TAC) cerebrale per ricerca dei tubercoli; radiografia se calcificazioni;
- elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiografia per rhabdomioma;
- ecografia epatica e renale;
- visita oculistica;
- TAC torace in età adulta;
- indagine genetica.

Se la mutazione in causa è nota si può effettuare la diagnosi prenatale sui villi coriali dalla nona alla decima settimana di gestazione.

Gestione terapeutica

Sono utili laser-terapia (CO₂ e dye laser) per gli angiofibromi, diatermocoagulazione o laser terapia (CO₂) per i fibromi periungueali.

Raccomandata è la presa in carico multidisciplinare per le manifestazioni extracutanee di TSC.

Revisione critica e commento

I primi sintomi della malattia sono le crisi epilettiche che compaiono poco dopo la nascita, presenti in più dell'80% dei soggetti con TSC.

Le macule ipocromiche non sono specifiche della malattia poiché possono essere presenti anche nella popolazione sana. Infatti esse sono riportate nello 0,8% dei neonati. Pertanto se la manifestazione è isolata non è giustificato un approfondimento diagnostico. Tuttavia, se presenti nei primi mesi di vita, quando in genere sono il solo segno cutaneo di TSC e se sono più di 3, le macule ipocromiche permettono di porre precocemente diagnosi di "probabile" TSC. La probabilità di tale diagnosi si rafforza quando è presente epilessia. Il ruolo del dermatologo è pertanto determinante ai fini diagnostici nei pazienti con TSC.

Bibliografia

- ¹ *Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference.* Arch Neurol 1988;45:575-8 [Consensus Report].
- ² Ferner RE. *The neurofibromatoses.* Pract Neurol 2010;10:82-93 [Review].
- ³ Morrel DS, Burkhart CN, Siegel D. *Selected hereditary diseases.* In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors. *Neonatal dermatology.* 2nd edn. Saunders 2007, pp. 477-9 [Capitolo di libro].
- ⁴ Patrizi A. *Neurofibromatosi.* In: Fabrizi G. *Dermatologia pediatrica.* Milano: Masson 2003, pp. 315-21 [Capitolo di libro].
- ⁵ Zaenglein AL. *Genetic disorders of the skin.* In: Pride HB, Yan AC, Zaenglein AL, editors. *Requisite in dermatology. Pediatric dermatology.* Saunders Elsevier 2008, pp. 157-9 [Capitolo di libro].
- ⁶ Wu BL, Austin MA, Schneider GH, et al. *Deletion of the entire NF1 gene detected by the FISH: four deletion patients associated with severe manifestations.* Am J Med Genet 1995;59:528-35 [Studio genetico].
- ⁷ Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, et al. *Segmental neurofibromatosis in children. Presentation of 43 patients.* Rev Neurol 2008;47:399-403 [Studio retrospettivo e review].
- ⁸ Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al. *Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype.* Nat Genet 2007;39:1120-6 [Studio genetico; prima denominazione della malattia].
- ⁹ Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. *Tuberous sclerosis complex.* 3rd edn. New York: Oxford University Press 1999 [Monografia].
- ¹⁰ Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. *Tuberous sclerosis.* Lancet 2008;372:657-8 [Review].
- ¹¹ Hyman MH, Whittemore VH. *National Institute of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex.* Arch Neurol 2000;57:662-5 [Consensus Report].
- ¹² Roach ES, Gomez MR, Northrup H. *Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria.* J Child Neurol 1998;13:624-8. [Consensus Report].
- ¹³ Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. *The tuberous sclerosis complex.* N Engl J Med 2006;355:1345-56 [Review].
- ¹⁴ Kwiatkowski DJ. *Tuberous sclerosis: from tubers to mTOR.* Ann Hum Genet 2003;67:87-96 [Review].
- ¹⁵ Jozwiak S, Schwartz RA, Janninger CK, et al. *Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients.* J Child Neurol 2000;15:652-9 [Studio retrospettivo].
- ¹⁶ Neri I. *Sclerosi tuberosa.* In: Fabrizi G. *Dermatologia pediatrica.* Milano: Masson 2003, pp. 343-7 [Capitolo di libro].

Connettiviti

P. Fabbri, M. Papini, A. Parodi

DERMATOMIOSITE

Definizione ed aspetti generali

La dermatomiosite (DM) è una malattia infiammatoria cronica, caratterizzata da manifestazioni cutanee patognomiche, che si associa abitualmente a una miopatia infiammatoria simmetrica dei muscoli scheletrici prossimali. La DM è considerata attualmente una malattia autoimmune determinata dall'associazione di fattori genetici predisponenti e di fattori ambientali scatenanti (virus e/o farmaci).

Inquadramento e classificazione

La DM insieme alla polimiosite (PM) e alla miosite da corpi inclusi (MCI) appartiene al gruppo delle dermato-miopatie infiammatorie idiopatiche¹⁻⁵.
La più recente classificazione delle patologie del gruppo PM/DM è qui di seguito riportata.

I	Polimiosite idiopatica dell'adulto
II	Dermatomiosite idiopatica dell'adulto
III	Polimiosite o dermatomiosite paraneoplastica
IV	Polimiosite o dermatomiosite infantile
V	Polimiosite o dermatomiosite associata a connettivopatie
VI	Dermatomiosite amiopatica
VII	Dermato-polimiosite farmaco-indotta

Come si può rilevare, alle forme classicamente definite da Bohan e Peter¹ si aggiungono due varietà di più recente acquisizione: la DM amiopatica e la DM farmaco-indotta.

La *DM amiopatica* ("DM sine myositis") è una varietà di DM caratterizzata da specifiche e patognomiche manifestazioni cutanee e, per almeno 6 mesi, dall'assenza di segni clinici e di alterazioni sierologiche indici di impegno muscolare. Sono criteri di esclusione per questa forma l'assenza di trattamenti immunosoppressori per almeno 2 mesi e l'uso di farmaci capaci di provocare o scatenare un quadro di DM^{6,7}.

La *DM farmaco-indotta* è una forma di DM del tutto sovrapponibile alla forma classica, in-

dotta o esacerbata da alcuni farmaci ⁸, soprattutto idrossiurea (50%), penicillamina (14%), statine (8%), ma anche ciclofosfamide, vaccino BCG, fibrati, fenitoina, etoposide, etanercept, e interferon-alfa.

Epidemiologia ¹⁻¹⁰

Le ricerche epidemiologiche nella DM risultano tuttora incomplete e inconcludenti per 2 motivi: 1) introduzione di nuovi subsets e di nuovi criteri diagnostici; 2) carenza di studi su casistiche controllate.

Dal complesso delle ricerche presentate in letteratura i dati più salienti possono essere così riassunti:

- incidenza: 6-10 casi/1.000.000;
- rapporto F/M 2:1 caucasici; 1:2 asiatici;
- tutte le età e tutti i gruppi razziali sono colpiti; la DM idiopatica presenta una distribuzione bimodale con due gruppi di età più colpite (2-15 anni; 45-47 anni);
- frequenza: la DM è più frequente della PM; la MCI più frequente della PM. L'incidenza della DM infantile è di 3,2 nuovi casi/milione abitanti/anno, con rapporto F/M 2,3:1; la DM idiopatica (15-20% delle forme di DM) colpisce nel 73% le femmine con età media all'esordio di 47 anni.

Negli ultimi anni si è registrato un aumento della frequenza e dell'incidenza di DM con un particolare aumento delle segnalazioni di DM farmaco-indotta e di DM esacerbate dall'esposizione solare (50% dei pazienti). Anche un'incidenza stagionale correlata a fattori scatenanti infettivi è stata recentemente confermata.

Decorso e prognosi

Il decorso della DM è cronico con fasi di riacutizzazione e fasi di remissione.

Accanto a forme che presentano un decorso subdolo e indolente sono descritti casi a decorso fulminante (come la forma infantile di Bunker e Victor). Anche la risposta alla terapia è variabile: circa il 50% dei pazienti risponde favorevolmente al trattamento mentre gli altri casi risultano più resistenti. La forma idiopatica ha un decorso abitualmente più favorevole ^{6,7}, così come le forme infantili associate a calcinosi ⁹.

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti in trattamento è di circa il 95%; quella a 10 anni è dell'80%. La morte sopravviene solitamente per complicanze polmonari o cardiache. Una prognosi particolarmente grave è documentabile, nelle forme ad esordio acuto, nei soggetti con disfagia e/o difficoltà respiratorie, nei pazienti diagnosticati con grande ritardo e negli anziani con comorbidità.

La prognosi è inoltre correlata alla coesistenza di una neoplasia (DM paraneoplastica) e all'impegno sistemico (gastroenterico, cardiaco e soprattutto polmonare). Una polmonite interstiziale (con dispnea e tosse non produttiva) è un indice prognostico di particolare gravità evolutiva ed è presente nel 15% dei pazienti con DM e nel 60% dei pazienti con PM.

Una particolare incidenza di neoplasie solide (ovaio, mammella, polmone, stomaco, colon-retto e prostata) e di linfomi non-Hodgkin si associa a tutte le forme di DM (compresa la variante infantile e la forma idiopatica; 12% dei casi). Questi dati sono stati confermati da

numerose ricerche recenti condotte su serie consecutive di pazienti, su pazienti ospedalizzati, su registri nazionali e soprattutto su studi popolazionistici di coorte condotti su pazienti la cui diagnosi era accertata su base istopatologica. Queste neoplasie possono precedere, accompagnare o seguire le manifestazioni cutaneo-mucose della DM. Si ritiene che non ci siano indici predittivi sicuri per una *DM paraneoplastica*, anche se la presenza di necrosi cutanee e/o mucose circoscritte (polpastrelli e area periungueale) o diffuse, la comparsa di elementi vescicolo-bollosi, un decorso fulminante e un brusco aumento degli enzimi muscolari possono essere considerati indicativi ¹¹.

Eziopatogenesi ^{7, 12-17}

La DM è una malattia autoimmune determinata dall'associazione di fattori genetici predisponenti e di fattori ambientali scatenanti. La patogenesi autoimmune della DM è suggerita dall'associazione con altre patologie autoimmuni, dalla presenza di specifici autoanticorpi, dall'associazione con alcuni aplotipi HLA, dall'evidenza di una mitotossicità mediata da linfociti T CD8+ e/o di una microangiopatia complemento-mediata ed infine dalla risposta estremamente favorevole a terapie immunosoppressive.

L'importanza dei fattori genetici predisponenti è documentata dalla stretta associazione (specialmente nei pazienti caucasici) con alcuni aplotipi HLA, come il -B8, il -DR3 e il -DRW52. Questa associazione è verosimilmente il risultato di un *linkage disequilibrium* con l'allele HLA-DQA1*0501 ¹². Questi aplotipi sono fortemente associati anche alla produzione di specifici autoanticorpi, come gli autoanticorpi antisintetasi ¹³.

I fattori ambientali scatenanti sono rappresentati dalle infezioni (streptococco β-emolitico gruppo A, coxackie B virus, retrovirus HIV, HTLV-1), soprattutto nei bambini. Infatti, infezioni respiratorie e intestinali precedono in questi soggetti la comparsa delle manifestazioni della PM/DM nell'87% dei casi, con un notevole innalzamento dei titoli anticorpali rivolti contro gli specifici antigeni dei patogeni responsabili ¹⁰. Questi agenti infettivi possono agire attraverso varie modalità (*molecular mimicry* oppure stimolazione non specifica di linfociti T bystander). Anche alcuni farmaci come la D-penicillamina, la procainamide, l'idrossiurea e l'L-triptofano possono provocare una patologia *DM-like* ⁸. Infine, tra i fattori scatenanti deve essere ricordata l'esposizione a sorgenti naturali e artificiali di raggi UV ^{2, 4}. La combinazione di fattori genetici predisponenti e di fattori ambientali scatenanti è in grado di indurre una profonda disregolazione del sistema immunitario, che si rivela, da una parte, attraverso un'espansione incontrollata di cloni autoreattivi di linfociti B in grado di produrre numerosi tipi di autoanticorpi ¹⁴ (cfr. Tabella a pag. 182) e dall'altra attraverso la produzione di linfociti T autoreattivi responsabili in gran parte delle lesioni cutanee e muscolari.

La lesione muscolare sarebbe il risultato dell'attività citotossica sia di linfociti T CD8+, rivolti contro antigeni delle cellule muscolari striate, sia degli autoanticorpi, rivolti contro le cellule endoteliali dei capillari dell'endomysio in grado di attivare il complemento, o di provocare un danno endoteliale diretto con conseguente ischemia e atrofia perifascicolare. L'attivazione endoteliale determinerebbe inoltre la liberazione di citochine in grado di richiamare nel tessuto muscolare linfociti T CD4+ polarizzati in senso Th1 e macrofagi in grado di amplificare il danno muscolare ^{3-5, 15, 16}.

Anticorpi malattia-specifici nella dermatomiosite

Anticorpi anti-Mi-2	Sono rivolti contro specifici antigeni nucleari denominati elicasi e sono presenti nel 15-20% di casi di PM/DM idiopatica
Anticorpi antisintetasi	Sono rivolti contro antigeni citoplasmatici coinvolti nella sintesi proteica e il più importante è l'anticorpo anti-Jo-1 (istidil-tRNA-sintetasi) (10% di casi di DM idiopatica), presente di regola nella sindrome antisintetasi
Anticorpi anti-SRP	Sono rivolti contro antigeni citoplasmatici ribo-nucleoproteici denominati <i>signal recognition particles</i> (particelle di riconoscimento del segnale) e sono presenti nel 5% della PM/DM, soprattutto nei casi fulminanti con impegno cardiaco

La lesione cutanea sarebbe, invece, la conseguenza dell'attività di linfociti T CD4+ autoreattivi produttori di IFN- γ (Th1) e dell'intervento di cellule dendritiche plasmocitoidi in grado di produrre IFN- α/β , il quale consente un ulteriore reclutamento dei linfociti T¹⁷.

Diagnosi

La diagnosi di DM è correlata alla dimostrazione delle manifestazioni cutanee ritenute patognomoniche e al rilievo clinico di una astenia simmetrica dei muscoli prossimali degli arti, con o senza disfagia o coinvolgimento dei muscoli respiratori. Altri criteri sono l'accertamento delle alterazioni istopatologiche dei muscoli interessati, associate o meno a quelle cutanee, l'aumento degli enzimi muscolari sierici, la presenza di alterazioni elettromiografiche tipiche ("pattern" miopatico).

Uno degli elementi determinanti per la diagnosi è rappresentato dalla *dimostrazione di specifiche manifestazioni cutanee*. Come è noto, le manifestazioni cutanee della DM sono state distinte in patognomoniche (presenti solo nella DM), caratteristiche (se riscontrabili anche in altre connettivopatie) e compatibili^{2-5, 18}.

Le manifestazioni cutanee patognomoniche sono:

- *papule di Gottron*: rilievi solidi, circoscritti, del diametro di pochi millimetri, piatti e lievemente depressi al centro, violacei, isolati o raggruppati, localizzati alle superfici estensorie delle articolazioni metacarpo-falangee, interfalangee, ai gomiti, alle ginocchia e in generale in tutte le superfici cutanee sovrastanti una sporgenza ossea;
- *segno di Gottron*: eritema violaceo, in corrispondenza delle superfici estensorie degli arti, ai malleoli e soprattutto sulle superfici dorsali delle dita delle mani e dei metacarpi.

Le manifestazioni cutanee caratteristiche sono:

- *eritema eliotropo*: eritema violaceo simmetrico che interessa le regioni periorbitarie e la fronte. Spesso è accompagnato da edema di grado variabile, è seguito da una desquamazione furfuracea e conferisce alla facies dei pazienti con DM un caratteristico aspetto (come di chi ha pianto da poco);
- *teleangectasie periungueali*: spesso associate ad alterazioni distrofiche della cuticola, la quale appare ipercheratosica;
- *eritema violaceo* che interessa superfici fotoesposte (come le spalle, i deltoidi, il collo, la regione anteriore del torace), ma anche non fotoesposte (come il cuoio capelluto, la regione lombare, le cosce e le natiche).

Le cosiddette *mani da meccanico* (lesioni ipercheratosiche, con microragadi nerastre delle superfici interdigitali, soprattutto del primo spazio o più raramente palmari) sono attualmente ritenute un marcatore clinico della *sindrome antisintetetica* (caratterizzata da artrite, fenomeno di Raynaud, malattia polmonare interstiziale e presenza di anticorpi circolanti antisintetasi Jo-1).

Manifestazioni cutanee "compatibili" con la DM sono considerate:

- *poichiloderma atrophicans vasculare* (associazione di atrofia, discromie e teleangectasie a livello delle superfici fotoesposte degli arti superiori, del collo e del terzo superiore del tronco);
- *eritema flagellato* (eritemi lineari sottili e allungati che si intersecano tra di loro in genere localizzati a livello della superficie posteriore del tronco);
- *alopecia non cicatriziale diffusa*, che si accompagna a un eritema violaceo e a desquamazione furfuracea.

Nella forma infantile (15% di tutte le varietà di DM) è stata documentata una particolare incidenza di calcinosi cutanea (50-70%), di teleangectasie non solo periungueali ma anche palpebrali e gengivali, lesioni vasculopatiche (particolarmente caratteristiche nella forma di Bunker e Victor a decorso fulminante), lipoatrofie o lipodistrofie⁹.

Le manifestazioni dermatologiche della DM nel 60-70% dei casi decorrono insieme alle manifestazioni muscolari, mentre nel 30-40% dei casi le precedono di settimane o mesi, si accompagnano a prurito di intensità variabile e si dimostrano fotosensibili.

L'*impegno muscolare* si esprime sotto forma di una ipostenia progressiva e spesso simmetrica dei muscoli prossimali degli arti, con difficoltà crescente ad alzarsi da una posizione seduta, salire le scale, sollevare pesi o pettinarsi. È interessante sottolineare che i movimenti fini (cucire, scrivere, abbottonarsi), che dipendono dalla forza dei muscoli distali, sono risparmiati per molto tempo e che è presente con notevole frequenza un impegno dei muscoli faringei e dei muscoli flessori del collo, con disfagia e difficoltà a tenere la testa eretta. I riflessi tendinei sono conservati a lungo (fino a che non sopravviene un'atrofia muscolare) e la sensibilità è normale o aumentata^{1,3,5}.

L'impegno muscolare nella DM (e nelle varie forme di PM), oltre che obiettivamente, può essere valutato attraverso:

- l'aumento degli enzimi muscolari (CPK [creatinfosfochinasi] transaminasi, aldolasi, lattico-deidrogenasi)³;
- l'elettromiografia a riposo e durante il movimento volontario;
- la biopsia muscolare (infiltrati di linfociti T perivascolari nei setti interfascicolari e attorno ai fasci muscolari, necrosi e degenerazione delle fibre muscolari che evolve verso l'atrofia fascicolare)¹⁹.

Recenti metodiche non invasive sono in grado di valutare ancora più approfonditamente l'impegno muscolare (risonanza magnetica [RM], utile anche per la scelta della sede della biopsia muscolare, ecografia, spettroscopia con P³¹ associata a RM)²⁰.

Criteri diagnostici

La diagnosi viene definita certa se sono presenti almeno quattro criteri, probabile se sono presenti almeno tre, possibile se sono presenti solo due criteri.

1. Manifestazioni cutanee patognomiche
2. Astenia simmetrica dei muscoli prossimali degli arti inferiori con o senza disfagia o coinvolgimento dei muscoli respiratori
3. Alterazioni istopatologiche tipiche muscolari e/o cutanee
4. Aumento degli enzimi muscolari sierici (GOT, GPT, CPK, aldolasi, LDH)
5. Alterazioni elettromiografiche tipiche (pattern miopatico)

Nella *DM amiotopatica* sono presenti le manifestazioni cutanee patognomiche, mentre sono assenti tutti i segni clinici, sierologici ed elettromiografici che dimostrano impegno muscolare (almeno per un periodo di tempo superiore a 6 mesi).

Metodiche per la valutazione dell'impegno cutaneo

A partire dal 2003 molti studi multicentrici hanno tentato di valutare l'impegno cutaneo nella DM sia sul piano quantitativo che qualitativo così da disporre di "scoring systems" adeguati per confrontare casistiche cliniche e i risultati dei vari trattamenti. In letteratura sono presenti ben 7 proposte operative (*Disease Activity Score – DAS; Myositis Disease Activity Assessment – MYODACT; Myositis Intention to Treat Index – MITAX; Cutaneous Assessment Tool – CAT; Shortened Version of CAT; Dermatomyositis Skin Severity Index – DSSI – ed infine Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index – CDASI*).

Le ultime due sono state recentemente validate su casistiche consistenti e appaiono di particolare interesse perché consentono valutazioni quantitative (superficie cutanea interessata, grading delle diverse lesioni cutanee) e qualitative (distinzione tra lesioni indice di attività oppure espressione di danno) delle lesioni cutanee e contemporaneamente ci consentono di precisare i loro riflessi sulla qualità della vita dei pazienti ^{21, 22}.

Gestione terapeutica

Il trattamento della DM è subordinato alla gravità dell'impegno cutaneo e muscolare, alla presenza di una neoplasia e di un impegno sistemico (in particolare di una polmonite interstiziale).

I provvedimenti di carattere generale sono soprattutto rappresentati da riposo, fotoprotezione, adeguato apporto proteico (soprattutto nelle forme infantili) ed infine da trattamenti fisioterapici (passivi).

Il trattamento di fondo è rappresentato dall'impiego di immunosoppressori. Anche se una revisione sistematica di tutte le ricerche controllate pubblicate in letteratura ²³ non ha fornito indicazioni utili per la scelta degli immunosoppressori con più favorevoli caratteristiche di impiego, la maggior parte delle linee guida internazionali sottolinea che:

1. i farmaci di prima linea per il trattamento della DM sono i corticosteroidi sistemici (prednisone 1 mg/kg/die);
2. se dopo 2 mesi non vi è stata risposta clinico-sierologica, occorre associare ai corticosteroidi altri immunosoppressori come l'azatioprina (dose massima di 3 mg/kg/die), il methotrexate (dose iniziale di 7,5 mg/settimana per 3 settimane, e poi aumentare fino

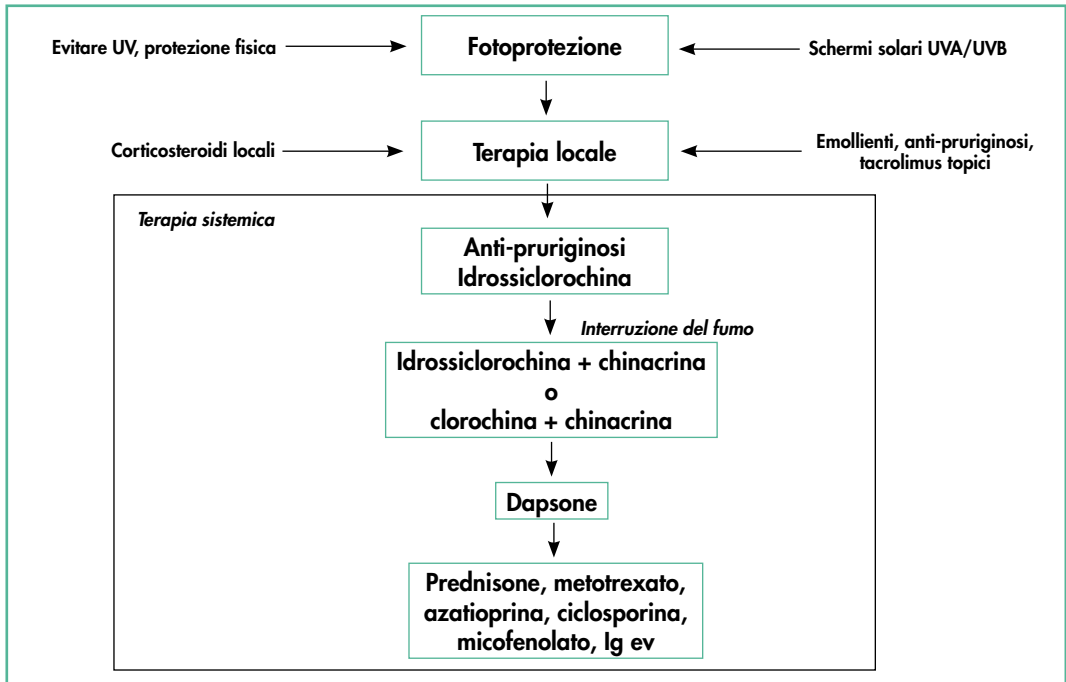
a 25 mg/settimana), la ciclosporina A (3-5 mg/kg/die) e il micofenolato mofetile (1-1,5 mg per 2 volte/die per 6-8 settimane);

3. in caso di insuccesso, è utile, e a volte indispensabile, il trattamento con Ig per via endovenosa (cicli di 2 g/kg in 2-5 giorni ogni 6-8 settimane).

Promettenti ma ancora non del tutto sicuri sono i risultati con farmaci biologici (soprattutto antagonisti del "tumor necrosis factor" (TNF)-alfa, come infliximab, etanercept e adalimumab, oppure rituximab, anticorpo monoclonale umanizzato rivolto contro il CD-20).

Il trattamento delle lesioni cutanee si avvale di farmaci topici come corticosteroidi o inibitori della calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus), associati a schermi antisolari ad alta protezione e di trattamenti generali con antistaminici (idrossizina), cloroquina e, in caso di insuccesso, con il DDS ^{4, 24}.

Trattamento delle lesioni cutanee (da Sontheimer, 2004, mod.) ⁴



SCLERODERMIA

Definizione ed aspetti generali

Le sclerodermie sono dermatosi infiammatorie croniche ad eziologia sconosciuta ed a patogenesi immunomediata, caratterizzate da alterazioni microvascolari e da interessamento della cute e di altri organi ed apparati con tendenza all'evoluzione fibrotica. Si

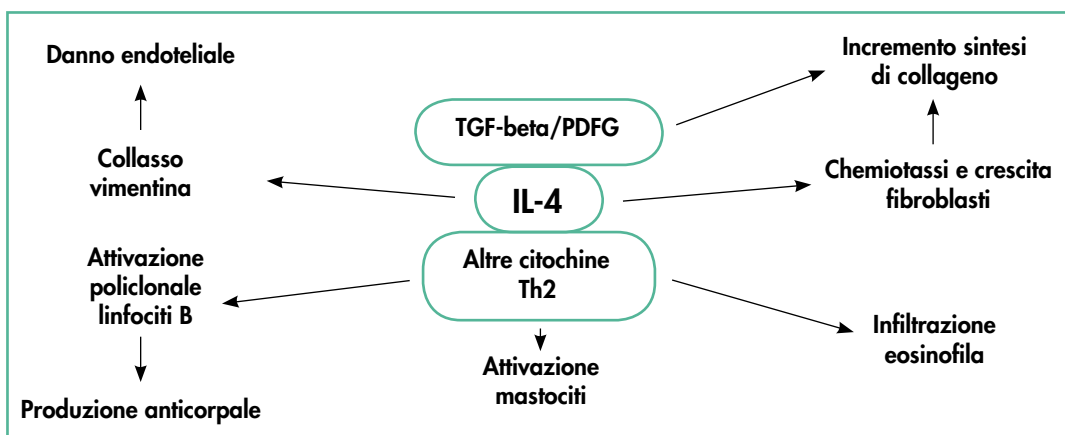
distinguono forme localizzate alla cute (*sclerodermia localizzata o morfea*) e forme sistemiche (*sclerodermia sistemica*) con interessamento progressivo ed ingravescente degli organi interni.

Epidemiologia ²⁵⁻³⁰

La sclerosi sistemica (ScS) è una malattia rara, con un'incidenza di 1-2 casi per 100.000 abitanti/anno; colpisce per lo più il sesso femminile (F:M=10:1), soprattutto nell'età compresa fra la seconda e la quinta decade. La sclerodermia localizzata o morfea è tre volte più frequente della ScS, ma la predilezione per il sesso femminile è meno spiccata (F:M=2-3:1) e colpisce spesso soggetti più giovani, con interessamento di soggetti in età pediatrica in circa il 50% dei casi. L'età media d'insorgenza è tra i 45 e i 65 anni; questo dato non riflette la reale età d'insorgenza, dato che i sintomi di malattia possono presentarsi molti anni prima della valutazione specialistica.

Patogenesi ²⁸⁻³⁰

Fattori genetici predisponenti e fattori ambientali scatenanti sono ampiamente coinvolti nell'eziopatogenesi della sclerodermia. È possibile prospettare che in soggetti geneticamente predisposti, uno stimolo antigenico non ancora identificato possa attivare linfociti T CD4+ inducendo la differenziazione di tali cellule in linfociti Th2 capaci di produrre interleuchina (IL-4, citochina dotata fra l'altro di una potente attività fibrogenica, che unitamente ad altre citochine, quali "transforming growth factor" (TGF)-beta e "platelet-derived growth factor" (PDGF), prodotte da piastrine, cellule endoteliali e macrofagi, contribuiscono in maniera determinante alla comparsa della fibrosi. Alcuni studi suggeriscono che lo stimolo immunogenico possa essere rappresentato dall'esposizione cronica a minerali (silicio), composti chimici (cloruro di vinile, resine epossidiche, idrocarburi alifatici, solventi), farmaci (fenfluramina, bleomicina, idrossitriptofano, metisergide, cocaina, e altri), infezioni virali, microtraumi vibratorii, radiazioni/radioterapia o da cellule allogeniche trasferite in corso di gravidanza (microchimerismo). Il meccanismo patogenetico ritenuto attualmente più verosimile è qui di seguito schematizzato.



Diagnosi ²⁵⁻³¹

Criteri clinici

1. Dati anamnestici: devono includere
 - a. anamnesi familiare, personale fisiologica e patologica completa, con particolare riguardo a:
 1. attività lavorativa, esposizione a silicio, agenti chimici, farmaci, traumi vibratorii;
 2. fenomeno di Raynaud;
 3. sintomatologia cutanea;
 4. sintomi costituzionali, artro-mialgie e/o sintomi d'organo, anche di rilevanza minore a giudizio del soggetto.
2. Esame clinico: deve includere
 - a. esame obiettivo generale;
 - b. semeiotica delle lesioni: eritema, edema, indurimento della cute, distribuzione delle alterazioni e "score cutaneo" secondo Rodnan modificato, ulcere digitali;
 - c. semeiotica delle eventuali lesioni d'organo.
3. Reperti associati.

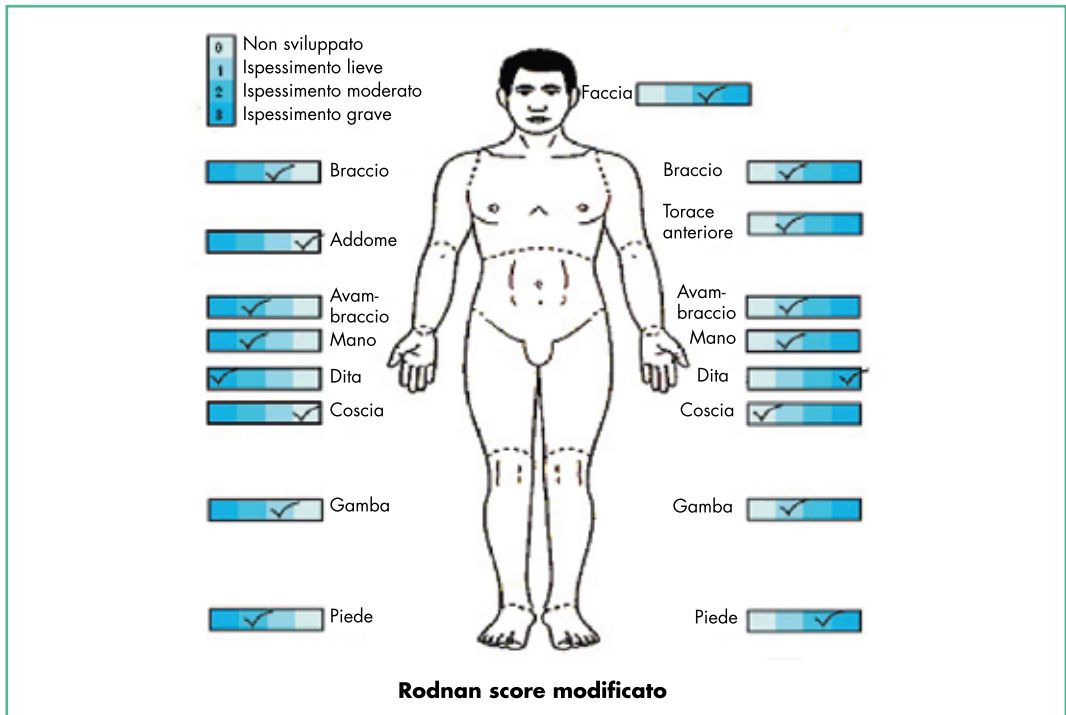
Quadri clinici

La *morfea* inizia con una chiazza rotondeggiante eritemato-edematosa, con tipico bordo lillaceo, asintomatica. La chiazza evolve, in poche settimane, con la comparsa di sclerosi centrale. La cute si ispessisce, diventa biancastra o bianco-giallastra, liscia, secca, dura e non sollevabile in pliche; il "lilac ring" progressivamente scompare. Successivamente, l'area interessata diventa atrofica, con scomparsa degli annessi; l'evoluzione ulteriore è verso la discromia, con ipo- ed iperpigmentazione; talvolta la sclerosi si attenua nel corso degli anni. Non si associano in genere alterazioni degli organi interni e il fenomeno di Raynaud è assente. Si distinguono numerose varietà cliniche.

Classificazione delle varietà cliniche di morfea

VARIETÀ CLINICA	ASPETTI PECULIARI
Morfea a placche	
– Morfea localizzata	Una o più lesioni localizzate al tronco, diametro < 10 cm
– Morfea guttata	Numerose lesioni di 1-2 cm, localizzate al tronco, poco indurate e ben demarcate; simulano il lichen sclerosus cutaneo
– Morfea cheloidea o nodulare	Molto rara; le lesioni sono nodulari e simulano un cheloide
– Atrofodermia di Pasini-Pierini	Rara; chiazze rosso-ciclamino, sclerosi superficiale modesta o assente, atrofia associata ad iperpigmentazione
Morfea generalizzata	Lesioni più estese, confluenti e gravi, che coinvolgono 3 o più aree anatomiche maggiori. Possibilità di viraggio verso la ScS

(continua)



(segue)

Morfea lineare	Localizzata agli arti o all'estremo cefalico (morfea "en coup de sabre" e variante di Parry-Romberg). Lesioni lineari, spesso profonde, unilaterali (95%); possono coinvolgere il sottocute, i muscoli e il tessuto osseo sottostante. Più comune in età pediatrica (> 50%)
Morfea profonda	
– Morfea profonda	Coinvolge il sottocutaneo
– Fascite eosinofila (sindrome di Shulman)	Coinvolge primitivamente la fascia. Esordio acuto con edema doloroso, simmetrico, di estremità e/o tronco, seguito da sclerosi progressiva
– Morfea profonda pansclerotica	Tipica dei bambini. Coinvolgimento generalizzato della cute; estensione al sottocute e ai tessuti muscolo-scheletrici sottostanti. Inizia dalle aree estensorie degli arti per poi diffondersi al tronco e all'estremo cefalico. Interessamento viscerale
Morfea bollosa	Bolle tese, subepidermiche che insorgono sulle lesioni a placche, lineari o profonde

La *sclerosi sistemica* è caratterizzata clinicamente da un complesso di sintomi:

1. costituzionali (astenia, malessere, artralgie);
2. cutanei;
3. vascolari;
4. da interessamento d'organo.

In base alla differente distribuzione delle lesioni cutanee e al decorso della malattia, si distinguono vari tipi di ScS.

Classificazione delle varietà cliniche di ScS

FORMA CLINICA	ASPETTI PECULIARI
ScS limitata (90%)	Fenomeno di Raynaud di vecchia data (anche decenni). Impegno cutaneo acrale (mani, volto, piedi). Iperensione polmonare isolata ad insorgenza tardiva, con o senza interstiziopatia polmonare, calcificazioni cutanee, teleangectasie ed interessamento gastrointestinale. Alta frequenza di anticorpi anti-centromero (70-80%); anti-topoisomerasi I nel 10%. Megacapillari, generalmente senza aree avascolari, alla capillaroscopia
ScS diffusa (5-10%)	Inizio delle alterazioni cutanee (turgore e cute saldamente fissata ai tessuti sottostanti) entro un anno dall'inizio del fenomeno di Raynaud. Interessamento centrale del tronco e radice degli arti. Tendinite "fruscante", miosite ed artrite. Insorgenza precoce e frequente di interstiziopatia polmonare, insufficienza renale oligurica, interessamento gastrointestinale diffuso, miocardipatia. Alterazioni capillaroscopiche con capillari giganti ed aree avascolari. Presenza di anticorpi anti-topoisomerasi I (30%), anti-RNA polimerasi I, II, III (25%), anticorpi anti-centromero (> 5%)
Sclerodermia sine scleroderma (rara)	Fenomeno di Raynaud incostante. Non interessamento cutaneo. Esordio con fibrosi polmonare, crisi renale sclerodermica, impegno cardiaco o gastrointestinale. Possibile presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) caratteristici (anti-topoisomerasi I, anti-centromero, anti-RNA polimerasi I, II, III)
Forme pre-sclerodermiche	Fenomeno di Raynaud con alterazioni delle anse capillari e del letto ungueale. Alterazioni ischemiche digitali. Presenza di ANA specifici di malattia (anti-topoisomerasi I, anti-centromero o anti-RNA polimerasi I, II, III)

Di seguito sono riportati i segni clinici cutanei e viscerali più comuni e la frequenza delle varie manifestazioni nelle due forme più importanti di ScS.

Segni e sintomi cutanei e viscerali nella ScS

APPARATO/ORGANO INTERESSATO	MANIFESTAZIONI CLINICHE
Cute	Fase edematosa iniziale, seguita da indurimento della cute che non è più sollevabile in pliche. Scomparsa degli annessi e del sottocute. La pelle appare secca, priva di peli, tesa, rigida e lucente. Scomparsa della sudorazione. Dita a salsicciotto. Scomparsa dei solchi cutanei, delle rughe e delle pliche. Facies amimica; labbra assottigliate e/o microstomia. Pterigium inverso delle unghie e poi unghie "a becco di pappagallo". Iperpigmentazione diffusa o "a sale e pepe". Calcinosi. Prurito diffuso. Teleangiectasie di volto (area periorale), mani, scollatura. Ulcere acrali
Occhi e bocca	Sindrome secca
Apparato respiratorio	Dispnea; tosse stizzosa; infezioni broncopolmonari frequenti
Apparato cardiovascolare	Pericardite; valvulopatie; infarto miocardico; tachiaritmie; miocardipatia sclerodermica; cuore polmonare

(continua)

(segue)

Apparato gastro-enterico	Disfagia; reflusso gastro-esofageo; esofago di Barrett; esofagite da Candida; dolori addominali; stipsi ostinata; diverticolosi; malassorbimento; incompetenza sfinterica; cirrosi biliare primitiva
Rene	Microematuria; proteinuria; insufficienza renale cronica ingravescente; crisi renale acuta
Apparato muscolo-scheletrico	Artralgie; sindrome del tunnel carpale; rumori di sfregamento sui tendini estensori e flessori; mialgie; atrofia muscolare; artrite non erosiva

Frekuensi delle più comuni manifestazioni cliniche e delle alterazioni immunologiche nelle due varianti classiche della SCS

MANIFESTAZIONE CLINICA/SIEROLOGICA	SCS DIFFUSA	SCS LIMITATA
Fenomeno di Raynaud	90%	99%
Dita a salsicciotto	95%	90%
Scrosci tendinei	70%	5%
Artralgie	98%	90%
Astenia muscolare	80%	60%
Calcinosi sottocutanea	20%	40%
Teleangectasie	60%	90%
Dismotilità esofagea	80%	90%
Coinvolgimento ileale	40%	60%
Interstiziopatia polmonare	70%	35%
Ipertensione polmonare	5%	25%
Miocardipatia	15%	10%
Crisi renale	20%	1%
Sindrome secca	15%	35%
Anticorpi anti-nucleo	90%	90%
Anticorpi anti-centromero	5%	50-90%
Anti-topoisomerasi I	20-30%	10-15%

Il *fenomeno di Raynaud* è presente all'esordio nel 70% circa dei casi e durante il decorso della malattia in oltre il 90% dei casi. Scatenato in genere dal freddo, il fenomeno di Raynaud è dovuto ad un vasospasmo delle arterie digitali che determina intenso pallore delle dita delle mani, seguito da dilatazione venulare con conseguente cianosi. Sintomo tipico nella sclerodermia, il fenomeno di Raynaud può essere osservato, tuttavia, in altre condizioni cliniche (altre collagenopatie, sindromi da iperviscosità, sindrome dello stretto toracico, malattia da strumenti vibranti; algodistrofia simpatico-riflessa) oppure può essere primitivo-idiopatico (durata > 2 anni, assenza di altre patologie associate).

Accertamenti diagnostici di laboratorio

Per la diagnosi di morfea non occorrono, in genere, particolari indagini di laboratorio; nei casi dubbi potrà essere utile l'esecuzione dell'esame istologico di una biopsia lesionale. Anticorpi anti-nucleo (ANA) e altri autoanticorpi sierici sono positivi nel 45-80% di tutte le forme di morfea, ma il loro significato diagnostico e prognostico è incerto.

La presenza di segni e sintomi suggestivi di ScS rende opportuna la determinazione degli ANA (*esami di livello base*). La positività degli ANA a titolo significativo (> 1:160) rappresenta un dato altamente probativo di malattia e l'ulteriore valutazione dovrà essere condotta in base ad un preciso algoritmo che prevede:

- il raggiungimento della certezza diagnostica mediante approfondimento della diagnostica sieroimmunologica, che deve includere la valutazione del titolo e del pattern degli ANA, la ricerca degli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA)- Scl70 (anti-topoisomerasi I) e degli anti-centromero, nonché l'applicazione dei criteri diagnostico/classificativi prima riportati;
- la valutazione clinico-strumentale delle varie localizzazioni anatomiche;
- la precisazione dello stato di attività di malattia secondo adeguati criteri;
- l'attuazione di precisi protocolli terapeutici.

La valutazione clinico-strumentale delle varie localizzazioni anatomiche è sotto riportata.

INTERESSAMENTO	MANIFESTAZIONI CLINICHE	DIAGNOSTICA
Cute	Cute ispessita, turgore delle dita, sclerodermia, iperpigmentazione, altre alterazioni	Esame obiettivo Distribuzione delle lesioni Score cutaneo secondo Rodnan modificato Ecografia per valutazione dello spessore cutaneo
Microvascolare	Fenomeno di Raynaud Ulcere ischemiche digitali	Videocapillaroscopia Flussimetria Laser-Doppler
Polmonare	Dispnea Tosse stizzosa	Rx torace Prove funzionalità respiratoria con DLCO Emogas-analisi Broncoscopia con BAL Ecocardiogramma con stima indiretta delle pressioni polmonari
Cardiovascolare	Pericardite Alterazioni valvolari Miocardiopatia sclerodermica Tachiaritmie Infarto miocardico	ECCG Ecocardiogramma Holter cardiaco Scintigrafia miocardica di perfusione
Gastroenterico	Disfagia Reflusso gastro-esofageo Dolori addominali Stipsi ostinata	Rx esofago Esofago-gastro-duodenoscopia, manometria, pH-metria "Breath-test" al lattulosio Colonscopia Manometria intestinale

(continua)

(segue)

Renale	Microematuria, cilindruria, proteinuria (> 0,5 g/24 h), incremento della creatinina Quadro clinico-laboratoristico di "crisi renale"	Esame urine Proteinuria 24 h Creatinina e clearance della creatinina Ecografia Ecocolordoppler renale Scintigrafia renale di perfusione
Osteo-articolare	Artralgie Artrite non erosiva Mialgie	Radiodiagnostica tradizionale Ecografia articolare Dosaggio degli enzimi muscolari EMG

BAL: lavaggio bronco-alveolare; DLCO: capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; ECG: elettrocardiogramma; EMG: elettromiografia.

Un'anamnesi positiva per trombosi arteriosa o venosa, poliabortività, nonché positività degli anticorpi anti-cardiolipina possono essere indicativi per una sindrome da anticorpi antifosfolipidi secondaria. La presenza di xerostomia e xeroftalmia obiettivabile con test oftalmologici specifici, nonché il rilievo di ipergammaglobulinemia e positività del fattore reumatoide (Rat) devono orientare verso una sindrome di Sjögren secondaria.

Gestione terapeutica ²⁵⁻³²

Il trattamento della morfea è volto soprattutto al controllo della fase flogistica e alla riduzione della sclerosi. Utile il trattamento topico con corticosteroidi molto potenti, specialmente in medicazione occlusiva. Nelle forme gravi, diffuse e rapidamente progressive e nella fascite eosinofila si deve ricorrere all'uso di corticosteroidi e/o immunosoppressori per via sistemica. La fototerapia con raggi ultravioletti (UV)A ad ampio spettro o con UVA1 (più penetranti) e la PUVA-terapia, da sole o combinate con terapia corticosteroidica topica, hanno mostrato un marcato miglioramento clinico in studi controllati randomizzati ³².

Il trattamento della ScS è subordinato alla gravità dell'impegno cutaneo e viscerale.

I provvedimenti di carattere generale sono soprattutto rappresentati da riposo, fotoprotezione, adeguato apporto dietetico e da trattamenti fisioterapici.

Il trattamento di fondo con impiego di corticosteroidi, immunosoppressori, idrossiclorochina non ha finora mostrato vantaggi significativi nell'arrestare la progressione di malattia in studi controllati, mentre buoni risultati si possono ottenere nel trattamento farmacologico delle singole manifestazioni d'organo.

Il *fenomeno di Raynaud* può essere trattato con una serie di strategie preventive (evitare il fumo di tabacco, mantenere una temperatura fisiologica alle estremità) e con agenti farmacologici: nifedipina (calcio-antagonista), losartan (bloccante il recettore per l'angiotensina II), prostaglandina E per via ev, sildenafil (inibitore della fosfodiesterasi).

Le *ulcere cutanee* possono essere prevenute con l'impiego di bosentan (antagonista del recettore dell'endotelina), utilizzato anche nel trattamento dell'ipertensione polmonare, spesso in associazione con sildenafil.

LUPUS ERITEMATOSO

Definizione ed aspetti generali

Il lupus eritematoso (LE) è una patologia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune.

Epidemiologia

La prevalenza del LE varia da 15 a 60 casi per 100.000 abitanti con un'incidenza di 2-8 nuovi casi per 100.000 abitanti/anno.

Classificazione

Il LE è una patologia molto polimorfa e comprende quadri acuti con interessamento cutaneo e sistemico (LES) e quadri cronici con esclusivo o quasi interessamento cutaneo: lupus eritematoso discoide (LED). Ci sono poi altre manifestazioni cutanee con particolari aspetti morfologici (lupus eritematoso subacuto cutaneo – LESC, lupus profundus, lupus tumidus) che possono associarsi o meno a lesioni sistemiche.

In linea generale il percorso del clinico deve avere come obiettivo principale la diagnosi precoce della malattia ed un inquadramento del possibile impegno d'organo per un trattamento tempestivo delle sue diverse fasi di attività.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Le lesioni cutanee del LES sono caratterizzate dal rash a farfalla che consiste in una eruzione maculare localizzata al volto, in particolare al dorso del naso e alle guance. Lesioni eritematose e/o papulose e/o edematose possono essere localizzate anche al tronco e agli arti. In corso di LES possono presentarsi anche lesioni francamente discoidi o lesioni eritematose anulari o psoriasiformi tipiche del LESC. Alle mucose possono essere presenti erosioni ed ulcerazioni. Un telogen effluvium o lesioni discoidi possono localizzarsi al cuoio capelluto. L'interessamento extracutaneo interessa il 100% dei pazienti con LES, in particolare artralgie/artrite (80%), disordini renali (50%), pericardite (20%), sierositi (20%), miopatia (30%), epato/splenomegalia (20%), linfoadenopatia (50%), neuropatia periferica (14%), alterazioni del sistema nervoso centrale (14%).

Diagnosi ^{31, 33, 34}

Nel 1982, con successiva modifica nel 1997, l'*American Rheumatism Association* ha stilato una serie di criteri (criteri ARA) per diagnosi del LES.

Criteria per la diagnosi di LES (ACR 1997) ³⁴

<p>Rash malare Eritema fisso, piano o rilevato sulle superfici malarie</p>
<p>Lupus discoide Placche eritematose ben demarcate talvolta rilevate, infiltrate con atrofia epidermica, teleangiectasie e desquamazione</p>
<p>Fotosensibilità Comparsa di manifestazioni eritematose, talvolta maculo-papulose, dopo esposizione ai raggi solari</p>
<p>Ulcere orali Ulcere orali e nasofaringee osservate da un medico, di solito poco dolenti</p>
<p>Artrite Artrite non erosiva coinvolgente 2 o più articolazioni periferiche, caratterizzata da tumefazione, rigidità e versamento articolare</p>
<p>Pleuriti/pericarditi – pleurite: storia convincente di dolore pleurico o sfregamento pleurico evidenziato da un medico o evidenza di versamento pleurico, oppure – pericardite documentata (ECG o sfregamenti) o evidenza di versamento pericardico</p>
<p>Disordini renali – proteinuria persistente > 500 mg/24 h (> 3+), oppure – cilindri cellulari; possono essere ematici, granulari, tubulari o misti</p>
<p>Disordini neurologici – crisi convulsive in assenza di farmaci tossici o di alterazioni metaboliche (es. uremia, chetoacidosi, alterazioni elettrolitiche), oppure – psicosi in assenza di farmaci tossici o di alterazioni metaboliche (es. uremia, chetoacidosi, alterazioni elettrolitiche)</p>
<p>Disordini ematologici – anemia emolitica con reticolocitosi, oppure – leucopenia (< 4000/mm³ in 2 o più occasioni) oppure – linfopenia (< 1500/mm³ in 2 o più occasioni) oppure – trombocitopenia (< 100.000/mm³) in assenza di farmaci tossici</p>
<p>Disordini immunologici – anti-DNA: anticorpi anti-DNA nativo (anti-dsDNA) a titolo elevato; oppure – anti-Sm: presenza di anticorpi rivolti contro l'antigene nucleare Sm; oppure – positività ad anticorpi anti-fosfolipidi basata su: 1. un livello sierico elevato di anticorpi anti-cardiolipina IgG o IgM, oppure 2. la positività ai test standard per lupus anticoagulante (LAC), oppure 3. una falsa positività ai test sierologici per la sifilide per almeno 6 mesi con conferma ai test TPI (<i>Treponema pallidum Immobilization</i>) ed FTAT (<i>Fluorescent Treponemal Antibody Test</i>)</p>
<p>Anticorpi anti-nucleo (ANA) Titolo elevato di ANA all'immunofluorescenza oppure ad un equivalente test in assenza di farmaci capaci di indurre ANA</p>

Se presenti 4 criteri, anche non contemporanei, è possibile fare diagnosi di LES.

Percorso clinico

Anamnesi	Modalità di esordio Patologie concomitanti Farmaci assunti Malattie infettive Familiarità per malattie autoimmuni Anamnesi ostetrica
Esame obiettivo	Valutazione del coinvolgimento dei diversi organi od apparati
Esami di laboratorio di 1° livello	Emocromo con formula VES, PCR, C3, C4 Funzione epatica e renale Elettroforesi e dosaggio di Immunoglobuline Quadro lipidico, glicemia, uricemia Anticorpi anti-nucleo (ANA)
Esami di laboratorio di 2° livello	Se ANA positivi > 1/80 valutare le diverse specificità anticorpali (anti-DNA nativo, anti-ENA) Test di Coombs Esami della coagulazione (anticorpi anti-fosfolipidi – anti-cardiolipina ACLA, proteina C, proteina S) Clearance della creatinina Proteinuria delle 24 ore
Indagini strumentali di 1° livello	Radiografia del torace Ecografia renale Elettro/ecocardiogramma Campo visivo

Se è presente interessamento d'organo, si raccomanda l'invio in consulenza allo specialista competente:

- nefrologo;
- neurologo;
- reumatologo;
- ematologo;
- ginecologo (in caso di programmazione di una gravidanza).

Follow-up

La frequenza delle visite di controllo è variabile e comunque dipendente dalla gravità del LES.

Ad ogni visita e comunque ogni 2-3 mesi si consiglia ripetere: emocromo completo, VES, PCR, funzione epatica e renale, proteinuria delle 24 ore, glicemia, C3, C4, anticorpi anti-DNA nativo.

Ogni 6 mesi: ANA, anti-ENA, ACLA.

Ogni anno: test di Coombs, assetto lipidico, clearance della creatinina.

Esami strumentali: densitometria ossea (per pazienti in trattamento con steroidi sistemici).

Gestione terapeutica ^{35, 36}

Essendo il LES una malattia con interessamento di vari organi ed apparati, in realtà sarebbe più corretto parlare di terapia delle singole manifestazioni di malattia spesso di pertinenza dello specialista d'organo.

1. *Evitare i fattori di rischio.* Esposizione ai raggi ultravioletti, assunzione di terapie ormonali, esecuzione di vaccini.
2. *Terapie di fondo:*
 - a. *antimalarici* (cloroquina/idrossicloroquina): nel trattamento di manifestazioni di media entità, in particolare cutanee e articolari. Dosaggio impiegato: 250 e 400 mg/die per cloroquina ed idrossicloroquina rispettivamente per un periodo iniziale di almeno 3 mesi. Dose di mantenimento: 200 mg/die. Monitoraggio: visita oculistica e campo visivo ogni 6-12 mesi;
 - b. *corticosteroidi*: il dosaggio utilizzato è in funzione dell'attività di malattia e del grado di interessamento sistemico. Considerando come molecola di riferimento il prednisone si possono somministrare da 0,2 a 2 mg/kg/die, queste ultime utilizzate in particolare per l'impegno renale e neurologico. Monitoraggio degli effetti collaterali: glicemia ed ipertensione. Associazione di calcio, vitamina D e gastroprotettori;

Altri *immunosoppressori* vengono utilizzati in particolare per le manifestazioni sistemiche e come risparmiatori di cortisone:

- a. *ciclofosfamide*: in particolare nel trattamento dell'impegno renale. La modalità di utilizzo più frequente è quella endovenosa solitamente con tale schema: boli di 1 g a cadenza mensile per 4-6 boli, seguiti da metà dose settimanale per 6-8 boli. La via di somministrazione orale è meno utilizzata (1-2 mg/kg/die). Monitoraggio dei possibili effetti avversi: nausea/vomito, cistite emorragica, incremento del rischio di malattie neoplastiche, tossicità gonadica;
- b. *azatioprina*: dose 1-2 mg/kg/die anche per periodi prolungati (oltre 2 anni). Monitoraggio dei possibili effetti avversi: tossicità epatica ed ematologia;
- c. *micofenolato mofetile*: dosaggio 1500-2000 mg/die anche per periodi prolungati. Monitoraggio della tossicità epatica ed ematologica;
- d. *metotrexate*: utilizzato nel trattamento delle manifestazioni articolari e cutanee. Dosaggio 7,5-20 mg/settimana + acido folico 1 compressa 24 ore dopo. Monitoraggio della funzione epatica, della creatinina e dell'emocromo;
- e. *ciclosporina A*: dosaggio 3-4 mg/kg/die. Stretto controllo della funzionalità renale e dei valori pressori.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE CRONICO ³⁷⁻⁴⁰

Il lupus eritematoso discoide (LED) è la forma più comune di lupus cutaneo. È una forma cronica generalmente limitata alla cute o associata a modesti sintomi sistemici (artralgie/artrite), tuttavia in qualche caso può accompagnarsi o svilupparsi nel corso di LES. Sono

colpite generalmente le donne in età adulta. Le cause del LED sono sconosciute. Le lesioni sono frequentemente indotte o esacerbate dall'esposizione solare.

Diagnosi

Aspetti clinici

Si conoscono 2 forme di LED: *localizzata* (interessamento solo del tratto cefalico) e *disseminata* (lesioni al di sotto del collo).

Il LED è caratterizzato da una lesione eritematosa (spesso di tonalità violacea) di varie dimensioni con ipercheratosi centrale biancastra, aderente che interessa anche i follicoli pilo-sebacei. La risoluzione della lesione lascia esiti cicatriziali più o meno gravi in funzione della durata della lesione e della gravità dell'infiammazione. Esistono anche altre varianti quali il lupus eritematoso ipertrofico o verrucoso, il lupus panniculite o profundus, il "chilblain lupus" o lupus a tipo eritema pernio e il lupus eritematoso tumido.

Percorso clinico

Anamnesi	Modalità di esordio Fotosensibilità Patologie concomitanti Farmaci assunti Familiarità per malattie autoimmuni Anamnesi ostetrica
Esame obiettivo	Valutazione del coinvolgimento dei diversi organi ed apparati
Esami di laboratorio di 1° livello	Emocromo con formula VES, PCR, C3, C4 Funzione epatica e renale Glicemia, uricemia ANA
Esame bioptico	Istologia Immunofluorescenza diretta (per la valutazione di depositi di immunoglobuline e complemento alla giunzione dermo/epidermica e/o nei vasi)
Esami di laboratorio di 2° livello	Se ANA positivi > 1/80 valutare le diverse specificità anticorpali (anti-DNA nativo, anti-ENA, in particolare anti Ro/SSA)

Se nell'esame obiettivo c'è sospetto di interessamento d'organo, valutare gli esami e la visita di consulenza "ad hoc" (vedi LES).

Follow-up

Ogni 3-6 mesi valutazione clinica, ogni 6-12 mesi esami di controllo: emocromo completo, VES, C3, C4, funzione epatica e renale, ANA.

Gestione terapeutica

1. *Fotoprotezione* (in particolare con filtri fisici).
2. *Steroidi topici di medio/alta potenza per le lesioni singole.*
3. *Clorochina/idrossiclorochina*: 2-5 mg/kg/die, quest'ultimo dosaggio per l'idrossiclorochina per 6-8 mesi come ciclo iniziale, poi ridurre a dose di mantenimento, eventuale sospensione in inverno. Tossicità retinica, controllo campo visivo e visita oculistica annuale.
4. *Corticosteroidi sistemici*: molecola di riferimento: prednisone, dosaggio 0,5-1 mg/kg/die per brevi cicli se è presente sintomatologia sistemica. Monitoraggio vedi LES.
5. *Talidomide*: dose media giornaliera utilizzata 100 mg/die solo in caso di mancata risposta agli antimalarici. Monitoraggio tossicità: teratogenicità e neuropatia.

Farmaci di 2° scelta

1. *Retinoidi* 0,5 mg/kg/die per il lupus ipertrofico verrucoso.
2. *Tacrolimus/pimecrolimus* topico essenzialmente per la forma tumida.
3. *Dapsone* 25-200 mg/die per i pazienti con lesioni vasculitiche e lesioni orali.

LUPUS ERITEMATOSO SUBACUTO CUTANEO (LESC) ³⁷⁻⁴⁰

È una entità descritta da Sontheimer e Gilliam nel 1979 ed è caratterizzata da lesioni psoriasiformi e/o anulari in regioni fotoesposte associate generalmente (=> 85% dei casi) alla presenza di anticorpi anti-Ro/SSA. Solitamente questa forma di lupus è caratterizzata da una spiccata fotosensibilità e colpisce le donne tra i 30-40 anni. Il LESC può associarsi a lesioni discoidi o può presentare un interessamento sistemico che però è spesso modesto (artralgie/artrite). Le lesioni alla remissione lasciano esiti ipopigmentati non atrofici. Il percorso clinico e terapeutico è sostanzialmente sovrapponibile a quello del LED.

Bibliografia

- 1 Bohan A, Peter JB. *Polymyositis and dermatomyositis*. N Engl J Med 1975;292:344-7 [Review].
- 2 Parodi A, Caproni M, Marzano AV, et al. *Dermatomyositis in 132 patients with different clinical subtypes: cutaneous signs, constitutional symptoms and circulating antibodies*. Acta Derm Venereol 2002;82:48-51 [Studio retrospettivo].
- 3 Dalakas MC, Hohfeld R. *Polymyositis and dermatomyositis*. Lancet 2003;362:971-82 [Review].
- 4 Sontheimer RD. *Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue diseases: diagnostic and therapeutics*. Best Pract Research Clin Rheumatol 2004;18:429-62 [Review].
- 5 Mammen AL. *Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies and pathogenesis*. Ann NY Acad Sci 2009;1184:134-53 [Review].
- 6 Caproni M, Cardinali C, Parodi A, et al. *Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immunodermatology*. Arch Dermatol 2002;138:23-7 [Review].

- 7 Gerami P, Scope JM, McDonald L, et al. *A systematic review of adult onset clinically amyopathic dermatomyositis*. J Am Acad Dermatol 2006;54:597-613 [Review].
- 8 Seidler AM, Gottlieb AB. *Dermatomyositis induced by drug therapy: a review*. J Am Acad Dermatol 2008;59:872-8 [Review].
- 9 Huber AM. *Juvenile dermatomyositis: advances in pathogenesis, evaluation, and treatment*. Paediatr Drugs 2009;11:361-74 [Review].
- 10 Pachman L, Lipton R. *History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis*. Arthritis Rheum 2005;53:166-72 [Studio clinico-esplorativo mediante questionari].
- 11 Airio A, Kautiainen H, Hakala M. *Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients*. Clin Rheumatol 2006;25:234-9 [Studio clinico-epidemiologico].
- 12 Tomono N, Mori M, Nakajima S. *HLA-DR B1*15021 is the predominant allele in japanese patients with juvenile dermatomyositis*. J Rheumatol 2004;31:1841-50 [Studio genetico].
- 13 Targoff IN. *Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies*. Rheum Dis Clin N Am 2002;28:859-90 [Review].
- 14 Gunawardena H, Betteridge ZE, Hugh NJ. *Myositis specific autoantibodies: their clinical and pathogenetic significance in disease expression*. Rheumatology 2009;48:607-12 [Review].
- 15 Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW. *Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis*. N Engl J Med 1996;314:329-34 [Studio istopatologico].
- 16 Beherens L, Bender A, Johnson MA, et al. *Cytotoxic mechanism in inflammatory myopathies*. Brain 1997;128:929-38 [Studio immunopatologico].
- 17 Caproni M, Torchia D, Cardinali C, et al. *Infiltrating cells, related cytokines and chemokine receptors in lesional skin of patients with dermatomyositis*. Br J Dermatol 2004;151:784-91 [Studio immunopatologico].
- 18 Sontheimer RD. *Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects*. Dermatol Clin 2002;20:387-98 [Review].
- 19 Dalakas MC. *Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies*. Rheum Dis Clin N Am 2002;28:779-98 [Review].
- 20 Torchia D, Antiga E, Ricupero L, et al. *Magnetic resonance imaging for paraneoplastic dermatomyositis*. Med J Aust 2007;589:187 [Case Report].
- 21 Klein RQ, Bangert GA, Costner M, et al. *Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis*. Br J Dermatol 2008;159:887-94 [Studio clinico comparativo].
- 22 Carroll CL, Lang W, Shively B et al. *Development and validation of the dermatomyositis skin severity index*. Br J Dermatol 2008;158:345-50 [Studio clinico].
- 23 Choy EHS, Hoogendijk IE, Winer JB. *Immunosuppressor and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis*. Cochrane Library 2007;1:15 [Review].
- 24 Quain RD, Werth UP. *Management of cutaneous dermatomyositis: current and therapeutic options*. Am J Clin Dermatol 2006;7:341-52 [Review].
- 25 Fabbri P, Gelmetti C, Leigheb G. *Manuale di dermatologia medica*. Milano: Elsevier 2010 [Monografia].
- 26 LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. *Scleroderma (systemic sclerosis): classification subsets and pathogenesis*. J Rheumatol 1988;15:202-5 [Review].
- 27 Medsger TA Jr. *Epidemiology of systemic sclerosis*. Clin Derm 1994;12:207-16 [Review].

- 28 Nguyen JV, Werth VP, Fett N. *Morphea*. <http://emedicine.medscape.com/article/1065782-print> [Review].
- 29 Zulian F. *New developments in localized scleroderma*. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:601-7 [Review].
- 30 Jimenez SA, Cronin PM, Koenig AS, Spevak O'Brien M. *Scleroderma*. <http://emedicine.medscape.com/article/331864-print> [Review].
- 31 Matucci-Cerinic M, Romagnani S. *Linee guida sulla diagnosi e cura di patologie di interesse immuno-reumatologico. Consiglio Sanitario Regionale della regione Toscana*. <http://www.usl5.toscana.it/NewDocs/files/200406/LG%20Reumatologia.doc> [Linee Guida]
- 32 Kreuter A, Hyun J, Stucker M, et al. *A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma*. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:440-7 [Studio randomizzato controllato].
- 33 Lahita RG. *Systemic lupus erythematosus*. 3rd edn. New York: Churchill Livingstone 1999 [Monografia].
- 34 Hochberg MC. *Updating American college of Rheumatology revised criteria for the classification of SLE*. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725 [Linee Guida].
- 35 Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including therapeutics*. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205 [Linee Guida].
- 36 Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. *European League against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies*. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1269-74 [Linee Guida].
- 37 Callen JP. *Update on the management of cutaneous lupus erythematosus*. *Br J Dermatol* 2004;151:731-6 [Review].
- 38 Vera-Recabarren MA, Garcia-Carraco M, Ramos-Casals M, Herrero C. *Comparative analysis of subacute lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients*. *Br J Dermatol* 2010;62:91-101 [Studio retrospettivo].
- 39 Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M. *Cutaneous lupus erythematosus*. *Orphanet Encyclopedia* 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Cutaneous-lupus-erythematosus.pdf> [Review].
- 40 Welling HW, Sontheimer RD. *Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment*. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:365-81 [Review].

Tumori cutanei benigni

G. Filosa, F. Rongioletti, A. Filosa, L. Bugatti, M. Auriemma, A. Tulli

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI

Le neoplasie cutanee tendono a ricapitolare da un punto di vista morfologico il normale sviluppo embriogenetico della cute sia nella loro controparte benigna che maligna. La caratteristica comune a tutte le neoplasie della cute è rappresentata dalla loro primaria accessibilità all'ispezione visiva, che permette al clinico una valutazione temporale dell'aspetto macroscopico della lesione e, parallelamente, una completa e progressiva correlazione con l'evoluzione dell'aspetto microscopico della lesione stessa.

La letteratura scientifica relativa alla nomenclatura e all'approccio classificativo migliore da utilizzare nelle neoplasie cutanee ha fornito anche in anni recenti risultati alquanto contrastanti. Come per le neoplasie che insorgono in altri distretti tissutali, la standardizzazione e l'uniformità delle classificazioni rappresentano l'obiettivo principale per una più attenta e completa valutazione della epidemiologia, della storia naturale, e della scelta terapeutica migliore da utilizzare per le diverse neoplasie che insorgono a livello della cute.

In linea generale l'approccio comune alla maggior parte degli schemi classificativi delle neoplasie cutanee è quello di separare i tumori cutanei melanocitari dai tumori cutanei non melanocitari.

Relativamente ai tumori non melanocitari, siano essi benigni o maligni, vengono comunemente suddivisi in neoplasie dell'epidermide (neoplasie dei cheratinociti), neoplasie degli annessi cutanei e neoplasie che derivano dalle strutture dermiche (neoplasie mesenchimali, vascolari e del tessuto adiposo).

Mentre la maggior parte dei componenti del derma sono presenti anche in distretti extracutanei le strutture annessiali e quelle epidermiche sono distintive del distretto cutaneo e così le neoplasie che da esse originano.

La seguente trattazione prenderà in considerazione le caratteristiche clinico-patologiche delle forme benigne dei tumori non melanocitari della cute, suddividendole secondo il seguente schema:

1. tumori epiteliali dell'epidermide (1a) e cisti (1b);
2. tumori delle strutture dermiche;
3. tumori degli annessi cutanei.

In conclusione seguirà una breve descrizione relativa agli approcci terapeutici di prima scelta relativamente alle tre categorie classificative.

1A. TUMORI BENIGNI EPITELIALI DELL'EPIDERMIDE

Le neoplasie dell'epidermide sono rappresentate dalle neoplasie che originano dai cheratinociti dei differenti strati che compongono l'epidermide stessa e dai cheratinociti presenti a livello delle strutture annessiali. Le forme benigne sono numerose e mostrano spesso tratti istopatologici comuni. Ad alto ingrandimento appaiono comunemente esofitiche, ben circoscritte con silhouette simmetrica. Il più delle volte sono composte da una proliferazione di cellule uniformi con variabile grado di differenziazione squamosa.

In virtù di questa condivisione di aspetti morfologici da un punto di vista pratico molte di queste neoplasie sono spesso difficili da etichettare correttamente. Un preciso e completo inquadramento clinico della lesione e delle sue caratteristiche (sede, durata, unicità o molteplicità, colore, dimensioni ...) combinato con una scrupolosa valutazione del campione biotico escissionale o incisionale a basso e ad alto ingrandimento rappresenta l'approccio ideale per raggiungere la diagnosi conclusiva nei casi più problematici.

Dall'analisi dettagliata degli schemi classificativi elaborati nel corso degli anni emerge che i *tumori epiteliali benigni dell'epidermide* comprendono:

- nevo epidermico
- polipi epiteliali (*skin tags*)
- cheratosi seborroica, cheratosi a stucco e dermatosi papulosa nigra
- acantomi:
 - acantoma a cellule chiare
 - acantoma epidermolitico
 - discheratoma verrucoso
 - acantoma acantolitico
 - acantoma a grandi cellule
 - melanoacantoma
- cheratoacantoma

Un gruppo concettualmente separato è quello delle *neoplasie epidermiche benigne di natura virale* che comprendono:

- verruca volgare
- verruca palmo-plantare
- verruca piana
- condiloma acuminato
- mollusco contagioso

Nevo epidermico

Si tratta di una lesione malformativa dell'epidermide in cui una proliferazione di cheratinociti, che mostrano spesso una anomala maturazione, risultano in una lesione che mostra un aspetto clinico ed istologico variabile.

Clinica

Tali lesioni si sviluppano precocemente nel corso della vita, spesso sono multiple e hanno una predilezione per il capo, il tronco e le estremità. Papule ipercheratosiche spesso asintomatiche o pruriginose in caso di infiammazione (nevo epidermico verrucoso lineare infiammato o ILVEN), possono coalescere tra loro e avere una distribuzione localizzata, oppure possono essere distribuite in modo estensivo sulla superficie corporea. Spesso le forme generalizzate di nevi epidermici si associano con ritardo mentale, epilessia e sordità.

Istopatologia

Generalmente si osserva una iperplasia papillare dell'epidermide associata ad ipercheratosi ed acantosi. La frequente alterazione del tessuto connettivale del derma superficiale o la possibile anomala differenziazione follicolare che si associano al nevo epidermico hanno suggerito la natura amartomatosa della lesione.

Polipi epiteliali (skin tags)

Variabilmente definiti come fibromi molli, *acrochordon* o papillomi squamosi, si tratta di neoformazioni fibroepiteliali che compaiono soprattutto in età avanzata a livello del capo, del collo, dei cavi ascellari e del tronco.

Clinica

Rappresentano le neoplasie epiteliali benigne più comuni che possono assumere un aspetto sessile o peduncolato. Mostrano una consistenza molle, crescono lentamente, determinando un problema meramente estetico.

Istopatologia

Consistono semplicemente di un "mantello" epidermico variabilmente reattivo ed iperplastico che riveste un core fibroepiteliale dove non è inusuale che si accumulino tessuto adiposo maturo e fibre nervose.

Cheratosi seborroica, cheratosi a stucco e dermatosi papulosa nigra

Sono proliferazioni benigne dell'epidermide che iniziano a comparire come lesioni multiple in soggetti di media età e tendono ad aumentare progressivamente negli anni (cheratosi senile). Compaiono in forma sporadica, occasionalmente possono associarsi a sindromi cliniche. La comparsa di cheratosi seborroiche multiple sembrerebbe associata alla presenza di neoplasie maligne (in particolare del tratto gastroenterico) ed è nota come segno di Leser-Trelat, una sindrome paraneoplastica dovuta ad iperproduzione di *transforming growth factor* (TGF)-alfa da parte delle cellule neoplastiche.

Clinica

Le lesioni appaiono come papule lievemente rilevate di colore marrone chiaro o più scure (nelle forme pigmentate). Ad essere interessate sono principalmente le zone cutanee foto esposte. L'osservazione con un dermatoscopio mostra dilatazioni simili a pori, ripieni di cheratina. Il termine *cheratosi a stucco* fa riferimento ad una variante clinica di cheratosi seborroica caratterizzata da piccole lesioni distribuite in modo simmetrico a livello delle estremità distali, in particolare a livello delle caviglie. Alcuni autori inseriscono la *dermatosi papulosa nigra* tra le varianti cliniche della cheratosi seborroica caratterizzata dall'insorgenza di lesioni multiple esclusivamente a livello della regione malare di popolazioni di discendenza africana.

Istopatologia

Si tratta di una proliferazione ben demarcata di cellule basaloidi con pattern di crescita esofitica o endofitica, con variabile commistione di cellule squamose a formare i cosiddetti "*squamous eddies*", in particolare nelle forme irritate di cheratosi seborroica. Invaginazioni epidermiche piene di cheratina e piccole cisti (cisti cornee) sono la caratteristica istopatologica distintiva di queste lesioni che, in un terzo dei casi, appaiono iperpigmentate alla colorazione in ematosilina/eosina. Sono stati descritti diversi pattern istopatologici.

Pattern istopatologici della cheratosi seborroica

Acantotica	Ampie colonne di cellule basaloidi o squamose comprendenti cisti cornee, con ipercheratosi, papillomatosi ed acantosi
Reticolata	Lingue sottili tra loro intrecciate di cellule basaloidi pigmentate (evoluzione da lentigo solare)
Pigmentata	Marcata pigmentazione dell'epidermide
Clonale	Raccolte a "vortice" o a nidi di cheratinociti di dimensioni maggiori rispetto a quelli tipicamente basaloidi
Irritata	Denso infiltrato lichenoidale del derma superficiale, talora comprendente un discreto numero di granulociti neutrofili, associato ad un cospicuo numero di cheratinociti necrotici
Piatta	Lieve ipercheratosi ed iperpigmentazione basale con minima acantosi, senza cisti cornee

Acantomi

Sono composti da una proliferazione benigna di cellule che ricordano lo strato spinoso dell'epidermide da cui hanno origine, con ampio citoplasma eosinofilo, ampio nucleo e nucleolo prominente, con tendenza alla produzione di cheratina, in assenza di differenziazione basaloide.

Varianti clinico-patologiche degli acantomi

ISTOTIPO	CLINICA	ISTOPATOLOGIA
A cellule chiare	Nodulo cupoliforme, spesso eroso, di 1-2 cm, rosso scuro o marrone, localizzato sulle estremità inferiori di persone di età media o avanzata	Proliferazione endofitica di cellule squamoidi glicogenate PAS-positive. Neutrofili "percolano" tra le cellule e nello strato di paracheratosi sovrastante
Epidermolitico	Lesione rara, tipicamente verrucosa in pazienti di tutte le età. Talora disseminate e secondarie ad esposizione solare o a traumi	ispessimento verrucoso dello strato corneo con degenerazione dello strato granuloso con grossi granuli cheratojalini ematosilinfocitari
Discheratoma verrucoso	Lesione papulo-nodulare solitaria della testa e del collo degli anziani	"Clefting" soprabasale con cellule acantolitiche e discheratosiche nella sede del distacco, con sovrastante <i>plugging</i> cheratinico
Acantolitico	Lesione papulosa o nodulare cheratosica solitaria sul tronco di soggetti anziani. Lesioni multiple descritte in pazienti sottoposti a trapianto renale	Ipercheratosi, papillomatosi ed acantosi di grado variabile associata a marcata acantolisi che coinvolge l'epidermide a più livelli
A grandi cellule	Placca ben delimitata e desquamata spesso debolmente pigmentata di circa 1 cm sulle zone fotoesposte di soggetti di media età	ispessimento dell'epidermide e aumento delle dimensioni dei cheratinociti associati a ipercheratosi, ipergranulosi e papillomatosi. Possibile un lieve infiltrato lichenoidale
Melanocantoma	Lesione unica, pigmentata, fino a 3 cm, sul capo, collo o tronco di anziani	Proliferazione combinata di cheratinociti e melanociti dendritici nello spessore dell'epidermide

Cheratoacantoma

Nel corso degli anni si è affermata la tendenza a considerare questa lesione come una variante del carcinoma squamoso. Nonostante gli aspetti morfologici e la biologia stessa della lesione non giustifichino questa tendenza, la trattazione dettagliata degli aspetti clinico-patologici della lesione non verrà inclusa tra i tumori benigni dell'epidermide.

Neoplasie epidermiche benigne di natura virale

Le lesioni virali più comuni dell'epidermide sono indotte dall'infezione da parte di DNA-virus della famiglia *Papovaviridae* e sono chiamate verruche. Il principale virus di interesse dermatologico è il papilloma virus umano (HPV). Le verruche sono istologicamente caratterizzate da espansione di tutti gli strati epidermici con acantosi, ipergranulosi ed ipercheratosi. Esistono 4 tipi istologici di verruca virale che si distinguono soprattutto in base all'architettura della lesione.

TIPO	SEDI	HPV	ISTOPATOLOGIA	COMPORAMENTO BIOLOGICO
V. volgare	Estremità distali e mucose	1, 2, 4	Esofitica con aspetto papillato	Benigno
V. palmo-plantare	Palmo delle mani e piante dei piedi	1, 2, 4, 60, 63, 65, 66	Estensione superficiale, con crescita orizzontale	Benigno
V. piana	Faccia, estremità, laringe e intera sup. corporea	3	Endofitica che si approfonda nel derma con tozze digitazioni	Benigno
Condiloma acuminato	Cervice, cute perineo	6, 11	Papillata che presenta paracheratosi Localizzazione a livello delle zone orogenitali	Benigno

Il *mollusco contagioso* è una lesione indotta da virus della famiglia *Poxviridae*. È comune nei soggetti immunocompromessi, ma può insorgere anche negli adolescenti. Le lesioni appaiono come papule prevalentemente localizzate a livello della testa e del collo e possono regredire spontaneamente. Istologicamente la lesione è composta da numerosi lobuli endofitici di epitelio squamoso iperplastico che si espandono nel derma sottostante. La caratteristica saliente è la presenza di inclusi eosinofili nel citoplasma dei cheratinociti al di sopra dello strato basale.

1B. CISTI

Le cisti cutanee sono formazioni cavitate rivestite da epitelio (aspetto che le differenzia dalle pseudocisti). La classificazione delle cisti cutanee si basa sulla loro patogenesi. La maggior parte delle cisti cutanee sono rivestite da epitelio squamoso e rappresentano il risultato di una deformazione cistica degli annessi o un'invaginazione dell'epidermide nel derma.

Le cisti secondarie ad anomalie embriogenetiche che risultano dalla persistenza di vestigia embrionarie sono meno comuni e verranno solo elencate.

Cisti annessiali	Infundibolare Trichilemmale e cisti trichilemmale proliferante Ibrida Steatocistoma multiplo Miliun
Cisti disembrigenetiche	Broncogena Del dotto tireoglossa Del rafe mediano Dermoide Teratoma cistico

Cisti annessiali

TIPO	ORIGINE	SEDE	CLINICA	ISTOPATOLOGIA
Infundibolare	Infundibulo	Tronco, viso e collo	Diametro 1-4 cm, sbocco puntiforme visibile in superficie, difficilmente enucleabile	Cheratinizzazione epidermica con granuli cheratojalini
Trichilemmale (sebacea)	Istmo	Cuoio capelluto	Lesioni di colore chiaro senza sbocco visibile, facilmente enucleabili	Cheratinizzazione trichilemmale con aghi di colesterolo e possibili calcificazioni
Trichilemmale proliferante		Cuoio capelluto	Di maggiori dimensioni, spesso esofitiche ed ulcerate	Proliferazione lobulata di cellule squamose nella parte interna della cisti con aspetto solido
Cisti ibrida	Istmo, infundibolo	Tronco, viso, collo e cuoio capelluto	Piccole papule multiple, superficiali	Cheratinizzazione epidermica (esterna) e trichilemmale (interna)
Steatocistoma multiplo	Dotto pilo-sebaceo	Torace, cuoio capelluto, viso, ascelle	Papule multiple giallastre, di piccole dimensioni	Cisti multiple con ghiandole sebacee all'interno e adiacenti alla parete. Possono contenere peli
Milium	Apparato pilo-sebaceo o ghiandole sudoripare	Guance, fronte e genitali	Piccole cisti spesso congenite o secondarie a dermoabrasioni a steroidi topici o radioterapia o dopo malattie bollose	Cisti epidermiche rivestite da strati di epitelio squamoso con cheratina centrale, connesse con follicoli o ghiandole sudoripare

Nella maggior parte dei testi vengono inoltre riportate *neoformazioni cistiche ad eziologia specifica* di cui seguirà soltanto un didascalico elenco.

- Ad eziologia parassitaria.
- Feomicotica.
- Mucosa (mucocele).
- Digitale mucosa.
- Sinoviale metaplastica.
- Endometriosi ed endosalpingiosi cutanea.
- Igroma cistico.

La sede delle lesioni e l'anamnesi del paziente, insieme alle caratteristiche morfologiche distintive, permettono nella quasi totalità dei casi di raggiungere senza difficoltà la corretta diagnosi.

2. TUMORI BENIGNI DELLE STRUTTURE DERMICHE

a. Tumori fibrosi e miofibroblastici

TIPO	SEDE	CLINICA	ISTOLOGIA
Fibrocheratoma digitale acquisito	Dita di mani e piedi, secondario a trauma	Papula emisferica, pedunculata, verrucosa	Sottile collaretto epiteliale alla base. Analogie con tumori della sclerosi tuberosa
Fascite nodulare e ischemica	Arti superiori, e avambraccio. Testa e collo, soprattutto nell'infanzia	Noduli dolenti a rapido accrescimento. La fascite ischemica è reattiva ad alterazioni della circolazione in anziani immobilizzati, a livello delle prominenze ossee	Proliferazione benigna di miofibroblasti e fibroblasti
Pseudo tumore fibro-osseo – Periostite florida reattiva	Dita delle mani	Lesioni nodulari che crescono rapidamente, non adese all'osso	Proliferazione fibroblastica, con formazione di tessuto osseo
Fibroma calcificante spontaneo	Mani dei bambini	Lesioni piccole, a lenta crescita, asintomatiche	Proliferazione di cellule fusate con differente grado di calcificazione. Cartilagine e tessuto osseo possono essere presenti
Elastofibroma	Sede scapolare e regione mediana del tronco di uomini di mezza età	Massa sottocutanea a lenta crescita, asintomatica	Processo reattivo degenerativo delle fibre elastiche dei tessuti molli profondi
Miofibromatosi infantile e miofibromi dell'adulto	Distretto cefalico e delle spalle. Miofibromi solitari si presentano negli adulti	Lesioni multiple che compaiono prima dei 2 anni. Un terzo dei casi è congenito	Cellule che mostrano una differenziazione nel senso dei periciti
Fibromi delle guaine tendinee	Arti superiori di pazienti giovani o di mezza età	Nodulo a lenta crescita con tasso di recidiva locale del 25%	Proliferazione fibroblastica
Fibroma collagenico e nucale	Qualsiasi distretto cutaneo. A livello nucale può associarsi con la sindrome di Gardner	Nodulo asintomatico di dimensioni < 4 cm	Proliferazione di fibroblasti con stroma collagenico denso ed ipocellulare
Fibromatosi plantare e palmare – malattia di Dupuytren	La forma palmare è più frequente	Noduli o aree mal definite di ispessimento, bilaterale nel 50% dei casi, risultanti spesso in contratture	Proliferazione di fibroblasti e miofibroblasti con tendenza alla recidiva locale

b. Tumori fibroistiocitari

TIPO	CLINICA	ISTOPATOLOGIA	FOLLOW-UP
Tumore a cellule giganti delle guaine tendinee	Noduli sottocutanei a livello delle piccole articolazioni delle estremità	Proliferazione nodulare di cellule istiocitoidi e cellule giganti	Escissione chirurgica. Recidiva nel 30% dei pazienti
Istiocitoma fibroso benigno – Dermatofibroma	Papule adese di colore marrone chiaro finemente desquamate degli arti inferiori e del dorso	Proliferazione benigna dermica di fibroblasti frammentati ad un variabile numero di istiociti. Varianti clinico-patologiche: cellulare, aneurismatica, atipica, epitelioidale ed atrofica	Le varianti cellulari, aneurismatiche ed atipiche, dovrebbero essere asportate per la possibilità di recidive locali. In caso di problemi di diagnosi differenziale con lesioni melanocitarie dopo dermatoscopia, si suggerisce l'escissione chirurgica
Fibroxioma atipico	Lesioni di colore rosso acceso delle orecchie, del cuoio capelluto e delle guance di maschi anziani	Elementi fusati pleomorfi con cellule giganti bizzarre e mitosi	Andamento indolente e aggressività locale

c. Tumori vascolari

TIPO	CLINICA	ISTOPATOLOGIA
Pseudoangiosarcoma di Masson – Emangiotelioma intravascolare vegetante di Masson	Lesione singola, bluastro, a lenta crescita della testa/collo o delle dita delle mani	Trombo organizzato in cui le cellule endoteliali formano papille ialinizzate
Angioendoteliomatosi reattiva	Macule eritematose, papule o placche del tronco e degli arti. Si associa a sindromi sistemiche (crioglobulinemia, malattie renali od epatiche, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, amiloidosi)	Proliferazione vascolare reattiva del derma superficiale e medio
Emangioma glomerulare	Papule multiple al tronco ed arti. Associata con la sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, picco monoclonale e alterazioni cutanee) o con la malattia di Castelman	La maggior parte sono sovrapponibili al "cherry" angioma o a lesioni vascolari miste
Granuloma piogenico	Lesione di colore rosso a livello delle dita delle mani, dei piedi, della testa, del tronco, e della bocca. Spesso secondaria a trauma	Proliferazione lobulare di capillari in uno stroma lasso con un collareto di epidermide acantotica
Emangioma emosiderotico targetoide	Lesione solitaria asintomatica rossa o marrone a rapido sviluppo con papula centrale rilevata, degli arti inferiori e del tronco	Proliferazione dermica di vasi con cellule endoteliali con poco citoplasma ed un nucleo prominente scuro

(continua)

(segue)

Microangioma venulare	Papula rossa o bluastra, nodulo o placca degli arti	Proliferazione dermica di piccoli vasi con caratteristiche venulari
Emangioma a cellule fusate	Noduli sottocutanei delle mani e dei piedi. Si associa a linfedema, vene varicose, sindrome di Maffucci o di Klippel-Trenaunay	Proliferazione dermica di vasi con cellule endoteliali fusate

d. Tumori linfatici

Linfangioma progressivo

Più frequente negli adulti, può insorgere in qualsiasi età come macula rossa a lento accrescimento di diversi centimetri di diametro agli arti. È dermico e composto da vasi linfatici irregolari all'interno di matasse di collagene.

e. Tumori delle cellule perivascolari

Tumore glomico

I tumori glomici sono rare lesioni nodulari dolenti delle estremità, soprattutto a carico delle unghie. Sono composti da vasi sanguigni circondati da cellule glomiche proliferanti con differenti quantità di vasi e cellule muscolari lisce. In accordo con tali differenze si classificano tumori glomici solidi, glomangiomi e glomangiomiomi.

Lesioni multiple sono più frequenti nei bambini. La presenza di casi familiari con ereditarietà autosomica dominante suggerisce un'origine genetica.

f. Tumori neuroectodermici periferici

TIPO	CARATTERISTICHE
Neuroma di Morton e da amputazione	Risposta benigna del tessuto nervoso a traumi, si presenta come un nodulo a livello della sede del trauma o della cicatrice. È il risultato del danneggiamento del nervo seguito da fibrosi
Schwannoma	Tumore delle guaine nervose. Poco comune nella cute, insorge prevalentemente a livello delle superfici flessorie degli arti
Neurofibroma	Patognomicono della neurofibromatosi tipo 1 si presenta in bambini e giovani adulti agli arti inferiori, collo e testa. I tumori sono ampi e localizzati a livello del derma, del sottocutaneo e di tessuti più profondi
Perineurioma	Si ritrova sulle gambe di giovani donne ed è composto da cellule differenziate in senso di fibroblasti perineurali

(continua)

(segue)

Mixoma delle guaine dei nervi dermici	Piccolo tumore mixoide che mostra differenziazione verso le guaine nervose a livello degli arti superiori o al viso di donne giovani
Tumore di Abrikossoff	Lesione solitaria della cute, delle gengive o della lingua. È una lesione non mobile, sessile o pedunculata. Può assumere colorito eritematoso, roseo o grigio. La cute è normale anche se può presentarsi ispessito od ulcerato
Noduli gliali eterotopici	Noduli di tessuto gliale maturo con disposizione eterotopica a livello del derma o del sottocute in corrispondenza della porzione centrale del viso. Rappresenta un difetto di sviluppo nel processo di chiusura del tubo neurale

g. Tumori dei muscoli

Leiomioma

Tumore benigno del tessuto muscolare liscio derivato dal muscolo erettore del pelo, dalla media dei vasi sanguigni o dalla muscolatura liscia dello scroto, delle grandi labbra o del capezzolo. Ne esistono tre varianti:

Leiomioma pilare	Origina dal muscolo erettore del pelo ed è il più comune. Si presenta in età adulta. Esistono casi familiari che si presentano con lesioni multiple
Leiomioma genitale	Origina dai muscoli lisci dei genitali o dell'areola in qualsiasi età
Angioleiomioma	Origina dalla muscolatura liscia dei vasi sanguigni in pazienti di mezza età o più anziani come un nodulo solitario agli arti

h. Tumori del tessuto adiposo

Lipoblastoma e lipoblastomatosi

Il lipoblastoma è un tumore tipico dei bambini caratterizzato dalla proliferazione di adipociti immaturi in uno stroma mixoide con cellule adipose mature. Il lipoblastoma è un tumore sottocutaneo ben definito.

Lipoma pleomorfo e a cellule fuse

Clinicamente si sovrappongono, presentandosi come un piccolo nodulo sottocutaneo nella parte alta del tronco o al collo di uomini di mezza età o anziani. Lesioni multiple o casi familiari sono molto rari. Si differenziano da un punto di vista istologico.

Terapia dei tumori dermici ed epidermici benigni e e delle lesioni cistiche

- Terapia di prima scelta: chirurgia.
- Terapie alternative in caso di lesioni multiple o per migliore obiettivo estetico: terapia fisica, quali diatermocoagulazione e crioterapia, accompagnate da curettaggio. Shaving e laser-terapia possono essere ampiamente utilizzate per il trattamento della maggior parte delle lesioni superficiali con ottimi risultati.

Il semplice curettage con cucchiaio tagliente può essere sufficiente per il trattamento di lesioni multiple, piccole e superficiali, spesso preceduta dall'azione cheratolitica di esfolianti ad azione superficiale quali acido glicolico al 70% e acido tricloroacetico al 30%.

Più in dettaglio, in caso di *lesioni cistiche* l'asportazione di tutta la lesione senza la rottura della parete permette di ottenere una radicalità completa. Nei casi in cui la cisti sia troppo grande per permettere l'estrusione della stessa, potrà essere decompressa tramite una piccola incisione sulla parete (tramite punch) e, dopo averla svuotata liberandola del contenuto sebaceo e cheratinico, il fondo della sacca cistica potrà essere agganciato con una pinza emostatica tirando verso l'esterno finché tutta la parete collassata non verrà estratta.

Nel caso dei *milia* essi possono essere facilmente rimossi, dopo aver inciso la superficie con una lama da bisturi numero 11, spremendone il contenuto lateralmente con una pinza fine o un estrattore per comedoni. Nei casi in cui le lesioni interessano diffusamente la superficie corporea, trattamenti alternativi dermocosmetici possono essere quelli cheratolitici a base di acido retinoico 0,05% o applicazioni di acido glicolico al 70%.

In caso di piccoli e multipli *steatocistomi*, le tecniche della semplice aspirazione e drenaggio o l'utilizzo del laser CO₂ possono essere valide alternative, così come un trattamento di fondo con l'isotretinoina.

Lesioni piccole e peduncolate come i *polipi epiteliali* possono essere rimosse mediante un taglio alla base con una fine forbice curva, senza anestesia locale. Per le lesioni più grandi l'ansa diatermica è una valida opzione. Mentre lesioni a larga base di impianto necessitano di una exeresi chirurgica. Anche la serratura della base del fibroma con la punta delle pinze immerse in azoto liquido dà buoni risultati.

3. TUMORI BENIGNI DEGLI ANNESSI CUTANEI

I tumori benigni degli annessi cutanei vengono classificati secondo il tipo di differenziazione in:

- follicolari;
- sebacei;
- apocrini;
- eccrini.

Tale classificazione, sebbene sia oggetto di controversie per alcuni tumori ed abbia un'importanza più semantica che terapeutica, va applicata perché alcuni di questi tumori possono essere la spia di genodermatosi che predispongono a neoplasie maligne interne (neoplasie sebacee e sindrome di Muir-Torre, trichilemmoma e sindrome di Cowden, fibrofolliculoma e sindrome di Birt-Hogg-Dubé).

I. Tumori a differenziazione follicolare

Le proliferazioni amartomatose quali l'amartoma (nevo) pilare, l'amartoma (nevo) comedonico e l'amartoma follicolare basaloide non sono incluse.

IA. Tumori a differenziazione cellulare non germinativa (non matriciale)

Porro dilatato di Winer/Acantoma della guaina pilare

Clinica. Si presenta come piccola cisti o papulo-nodulo centrato da un grosso comedone sulla testa e collo.

Istopatologia. Il porro dilatato si presenta come un'invaginazione infundibolare dilatata ripiena di cheratina. L'acantoma della guaina pilare presenta la stessa dilatazione infundibolare dalla cui parete acantotica originano strutture pilari più o meno differenziate.

Tumore dell'infundibolo follicolare (infundiboloma)

Clinica. Si ritrova in una forma solitaria papulosa sul volto di persone anziane o in una forma multipla costituita da piccole macule ipopigmentate a contorni geografici sul volto e parte alta del tronco di pazienti di 25-30 anni.

Istopatologia. Nel derma superficiale si osserva una placca costituita da cheratinociti chiari disposta orizzontalmente all'epidermide a cui è connessa da piccoli ponti intercellulari.

Tricoadenoma

Clinica. È uno tra i più rari tumori follicolari, descritto in genere sul viso o tronco come un piccolo nodulo intradermico.

Istopatologia. È costituito da una curiosa giustapposizione di multiple strutture cistiche cheratinizzanti nel derma medio-profondo senza connessione con un infundibolo o con l'epidermide.

Trichilemmoma

Clinica. Tumore cheratosico del volto dell'adulto. Il suo riconoscimento è essenziale per diagnosticare la sindrome o malattia di Cowden, autosomica dominante, legata alla mutazione del gene PTEN (cromosoma 10q23), in cui si ritrovano trichilemmomi multipli, piccole lesioni verrucose acrali e delle labbra con aspetto pavimentoso delle gengive.

Istopatologia. Nodulo dermico superficiale a crescita lobulare eso-endofitica, con connessione epidermica intorno ad un follicolo. Il tumore è costituito da cellule chiare PAS-positive, ricche di glicogeno, che ricordano la guaina esterna del follicolo con una palizzata basaloide periferica ed una membrana basale ispessita. La variante desmoplastica mostra uno stroma ialino con aspetto pseudoinfiltrativo dei lobuli.

Cheratosi follicolare inversa (poroma follicolare)

Clinica. Lesione papulosa cheratosica del volto di pazienti anziani che mima una verruca o talora un carcinoma basocellulare.

Istologia. Proliferazione squamo cellulare endofitica lobulare ben delimitata con formazione di vortici squamosi, da differenziare dal carcinoma squamocellulare per l'assenza di atipie o mitosi e di aspetti infiltrativi.

IB. Tumori a differenziazione germinativa

La componente germinativa è data dalle cellule matriciali, corticali e della guaina interna.

Tricofolliculoma

Clinica. Si tratta più d'una malformazione che d'un vero tumore, caratterizzata da una papula sul volto (naso) centrata da un poro da cui escono piccoli fusti piliferi.

Istopatologia. Voluminosa invaginazione infundibolare dalla cui parete si formano numerose strutture follicolari secondarie e terziarie più o meno complete che formano fusti pilari che convergono verso l'orifizio comune.

Tricoblastoma/tricoepitelioma

Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2006 sono da considerarsi lo stesso tipo di tumore.

Clinica. La forma solitaria si presenta come una papula del volto o del cuoio capelluto che può simulare il carcinoma basocellulare. La forma multipla si presenta come papule traslucide localizzate nella regione centro facciale e costituisce il marker della sindrome di Brooke-Spiegler o della sindrome di Rombo.

Istopatologia. Il tricoblastoma tende a riprodurre i segmenti inferiori del follicolo senza differenziazione matriciale. È formato da isole basaloidi senza fenditure di retrazione, immerse in uno stroma più collagenosico del derma circostante, con formazione di tipiche strutture che tendono a riprodurre la papilla follicolare (corpi mesenchimali papillari). Esistono varietà a piccoli e grandi noduli, retiformi, cribriformi e pigmentate.

Il tricoepitelioma forma strutture follicolari più differenziate con piccole cheratocisti e calcificazioni. Il tumore denominato linfadenoma cutaneo è da considerarsi un tricoblastoma infiammato.

Tricoepitelioma desmoplastico

Clinica. È opportuno distinguerlo dal tricoepitelioma (tricoblastoma) classico. Si presenta come una piccola placca indurata, di colorito chiaro o giallastro con centro atrofico sul volto di donne di età medio-giovane che ricorda il carcinoma basocellulare sclerodermiforme o il carcinoma annessiale microcistico.

Istopatologia. Tipica triade di piccole isole epiteliali basaloidi, cisti cheratiniche di taglia variabile e stroma desmoplastico con presenza di corpi mesenchimali papillari e assenza di strutture duttali. Nel 10-15% dei casi è associato ad un nevo dermico.

Pilomatricoma (epitelioma calcifico di Malherbe)

Tumore a differenziazione verso la matrice pilare.

Clinica. Si tratta di un tumore che può essere riconosciuto clinicamente quando si presenta come nodulo duro, infiammatorio, a crescita rapida, sul volto o le estremità superiori di soggetti sotto i 20 anni. Si osserva talora un'anetodermia sovrastante con cute stirata in basso. Nel 15% può insorgere negli adulti dopo i 60 anni. Sono state descritte forme familiari associate a miastenia gravis o sindrome di Gardner.

Istopatologia. Si presenta come nodulo circoscritto composto da 2 tipi di cellule: cellule basaloidi (matriciali) e cellule fantasma eosinofile, con un'area centrale chiara corrispondente al nucleo assente, che realizzano un sincizio. Sono presenti aree di transizione tra i due tipi cellulari oltreché calcificazioni e una reazione gigantomitotica a tipo corpo estraneo. Sono descritte forme pigmentate e cistiche.

Matricoma melanocitario

Clinica. Lesione pigmentata nodulare che compare nell'uomo anziano sul tronco e viene diagnosticata come melanoma nodulare o angiocheratoma trombizzato.

Istopatologia. Lesione dermica ben circoscritta costituita da una doppia proliferazione di cellule pilari matricali basofile e melanociti dendritici con melanofagi.

IC. Tumori a differenziazione verso il mesenchima follicolare

Fibrofolliculoma/fibroma perifollicolare/tricodiscoma

Si tratta di tumori follicolari poco differenziati in cui la componente stromale è in primo piano.

Clinica. Piccole papule bianco-giallastre al volto e collo, centrate o meno da un comedone. Le lesioni multiple sono marker della sindrome di Birt-Hogg-Dubè, legata a una mutazione del gene della fibrofolliculina (cromosoma 17p11), che predispone a carcinomi renali, pneumotorace spontaneo e tumori digestivi.

Istopatologia. Il fibrofolliculoma è caratterizzata da strutture cordoniformi anastomizzate a partenza da un follicolo dilatato in uno stroma fibromixoide. Il fibroma perifollicolare è un follicolo più o meno rudimentale in uno stroma fibromixoide. Il tricodiscoma è una proliferazione angiofibromatosa ellissoidale, non capsulata perifollicolare.

Terapia dei tumori benigni follicolari

La terapia è chirurgica escissionale, ma altre modalità come laser-terapia, crioterapia o elettrocoagulazione possono essere utilizzate, una volta che la diagnosi istologica è stata precisata. In caso di biopsie incisionali superficiali incomplete, la lesione può anche essere lasciata *in situ* se la diagnosi di tumore follicolare benigno è certa; deve essere invece rimossa *in toto* se sussistono dubbi diagnostici (ad esempio, tricoblastoma vs. carcinoma basocellulare) o per ragioni estetiche.

II. Tumori a differenziazione sebacea

Le proliferazioni amartomatose quali l'iperplasia sebacea, l'amartoma sebaceo (nevo sebaceo di Jadassohn) e l'amartoma follicolo-sebaceo-cistico (tricrofolliculoma sebaceo) non sono incluse.

Adenoma sebaceo

Clinica. Papulo-nodulo giallastro del volto di persone di età media che deve far considerare la sindrome di Muir-Torre.

Istopatologia. Lesione lobulare solido-cistica in cui il numero dei sebociti normali prevale sul numero dei sebociti immaturi basaloidi. Per i tumori in cui la proporzione di cellule basaloidi è maggiore dei sebociti vacuolati si parla di sebaceoma.

Terapia dei tumori sebacei

La biopsia escissionale è il trattamento elettivo. L'adenoma sebaceo è benigno e non recidi-

va dopo exeresi. La prognosi nel caso della sindrome di Muir-Torre è legata alla presenza di un tumore maligno del colon.

III. Tumori a differenziazione ghiandolare

La distinzione tra tumori eccrini e apocrini è difficile e risiede nell'aspetto di secrezione per "decapitazione" e di lumi ghiandolari ingranditi e allungati, delimitati da cellule cilindriche per i tumori apocrini. La distinzione è spesso solo semantica, senza risvolti pratici.

Le proliferazioni amartomatose come l'amartoma (nevo) apocrino, l'amartoma eccrino e l'amartoma eccrino porocheratosico ostiale non sono incluse.

IIIA. Tumori a differenziazione apocrina

Siringocistoadenoma papillifero

Clinica. Nodulo vegetante, friabile, verrucoide del cuoio capelluto solitario o associato a nevo sebaceo.

Istopatologia. È caratterizzato da proiezioni papillari (villosità) con strutture duttali delimitate da cellule apocrine in una depressione luminale cistica. Tipica è la presenza di plasmociti nello stroma delle papille.

Idradenoma papillifero

Clinica. Nodulo della vulva nella donna adulta.

Istopatologia. Lesione pseudocapsulata che, a differenza del siringocistadenoma, non si apre alla superficie cutanea. L'impressione è quella di una cavità unica al cui interno si osservano dei lumi anastomizzati e delle proiezioni papillari epiteliali con un asse fibrovascolare.

Adenoma tubulare o tubulo-papillare apocrino

Clinica. Tumore raro caratterizzato da un nodulo che predilige le donne nelle zone ascellari e genitali.

Istopatologia. Multiple strutture luminali e duttali con proiezioni papillari all'interno, delimitate da due strati cellulari, uno apocrino ed uno esterno mioepiteliale, che simulano una metastasi di carcinoma mammario.

Siringoma condroide apocrino (tumore misto)

Clinica. Nodulo della regione cervico-facciale, più frequente nel sesso maschile.

Istopatologia. Nodulo ben delimitato costituito da strutture epiteliali caratterizzate da lumi anastomotici, dotti, cheratocisti e cellule mioepiteliali immerse in uno stroma condromixoide senza connessione con l'epidermide. La variante eccrina, molto più rara, è costituita da piccole cavità multiple bordate da un solo strato cellulare immerse sempre in uno stroma condromixoide.

Mioepitelioma è un termine usato talora per definire una variante di tumore misto a prominente componente mioepiteliale con scarsità o assenza di lumi ghiandolari.

IIIB. Tumori a differenziazione eccrina

Gruppo dei poromi eccrini

Tumori che si sviluppano dai cheratinociti che delimitano la parte distale del dotto sudorale eccrino (cellule porali) che sono cellule di piccola taglia, a citoplasma omogeneo con nucleo rotondo centrale. Essi comprendono: l'idroacantoma *simplex* (poroma intraepidermico), il poroma eccrino classico trabecolare, il tumorale duttale dermico e l'idradenoma poroide.

Clinica. L'unico poroma diagnosticabile è quello classico che si presenta come un nodulo eritematoso, angiomatoide, eroso sulla superficie plantare del piede. Le altre varietà sono solo diagnosticate istologicamente.

Idracantoma simplex. Nidi di piccole cellule porali talora con piccoli canali all'interno dell'epidermide.

Poroma eccrino classico. Nodulo endofitico formato da travate basaloidi anastomotiche di cellule porali delimitanti piccoli dotti, che dall'epidermide discendono nel derma. Esiste una varietà pigmentata.

Tumore duttale dermico. Isole basaloidi di cellule poroidi, talora cistiche, senza connessione con epidermide.

Idradenoma poroide. Tumore con aspetti superficiali a tipo poroma eccrino classico connesso all'epidermide associato a parte profonda di cellule chiare, più grandi con strutture ghiandolari e stroma ialino a tipo idradenoma nodulare.

Siringoma

Clinica. Piccole papule color pelle intorno alle palpebre di giovani donne.

Istopatologia. Proliferazione dermica di piccoli dotti cistici, talora contenenti materiale amorfo eosinofilo e di piccole filiere di cellule. Alcuni dotti hanno aspetto "a girino".

Siringofibradenoma

Clinica. Placca nodulare ipercheratosica sulle estremità sia tumorale che reazionale.

Istologia. Filiere e corde anastomotiche che scendono dall'epidermide e formano una rete epiteliale basaloide con dotti.

Spiradenoma

Clinica. Nodulo doloroso a riflesso bluastrò in giovani adulti. Talora si ritrovano multiple lesioni.

Istopatologia. Uno o più lobuli dermici basaloidi senza connessione epidermica e immersi in stroma ialino, composti da due tipi di cellule; un tipo con piccoli nuclei scuri alla periferia e un tipo interno con più grandi cellule chiare che delimita piccoli lumi. Lo spiradenoma forma uno spettro continuo col cilindroma.

Cilindròma

Clinica. Nodulo solitario o più frequentemente multiplo (tumore a turbante) sul cuoio capelluto di donne di età medio-avanzata. Il tumore può far parte della sindrome di Brooke-Spiegler (associazione di cilindromi, spiradenomi, tricoepiteliomi, grani di milio).

Istopatologia. Isole basaloidi dermiche che s'incastano come i pezzi di un puzzle circondate da una membrana ialina eosinofila, PAS-positiva.

Idradenoma nodulare (a cellule chiare)

Clinica. Nodulo in qualsiasi zona del corpo, la cui diagnosi è istologica.

Istopatologia. Nodulo dermico solido o parzialmente cistico, composto da cellule epiteliali eosinofile e cellule chiare ricche di glicogeno che delimitano dotti con aspetti di metaplasia squamosa in uno stroma fibro-ialino. Recentemente una traslocazione cromosomica t(11;19) associata col gene di fusione TORC1-MAM2 è stata documentata nell'idradenoma.

Adenoma papillare eccrino

Clinica. Nodulo aspecifico sulle estremità.

Istopatologia. Nodulo costituito da una proliferazione relativamente ben circoscritta di tubuli dermici che contengono micropapillazioni.

Terapia dei tumori benigni a differenziazione ghiandolare

La chirurgia escissionale è la terapia elettiva. In caso di biopsia incisionale o escissionale incompleta, non è strettamente necessario un allargamento. Tuttavia, un'escissione completa è indicata, oltretutto per ragioni cosmetiche, nel caso di alcuni tumori come il poroma eccrino o l'idradenoma eccrino che hanno una propensione a degenerare (metà dei porocarcinomi insorgono su poromi) o come il tumore misto/mioepitelioma che ha propensione a recidivare e ovviamente nel caso di tumori in cui l'esame istologico suggerisca la possibile trasformazione maligna di un precursore benigno o la biopsia sia troppo superficiale per distinguere un adenoma da un carcinoma di basso grado.

Bibliografia

- 1 Patterson JW, Wick MR. *Non melanocytic tumors of the skin*. AFIP 4/4, 2006.
- 2 Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, et al., eds. *Dermatopathology*. 3rd edn. New York: McGraw-Hill 2010.
- 3 Busam KJ. *Dermatopathology. Volume in the series of foundations in diagnostic pathology*. Philadelphia: Saunders 2010.
- 4 LeBoit P, et al. *WHO Pathology and genetics of skin tumours*. IARC press 2004
- 5 Weedon D. *Weedon's skin pathology*. 2nd edn. Boston: Churchill Livingstone 2002.
- 6 Massi G. *Atlante di dermatopatologia*. Masson Italia: Milano 1995.
- 7 Wechsler J, Fraitag S, Moulouguet I. *Pathologie cutanée tumorale*. Montpellier: Sauramps medical 2009.

Malattie sessualmente trasmesse

A. Di Carlo, M. Cusini, G. Zuccati, P. D'Onofrio

MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE BATTERICHE

Sifilide

Definizione ed aspetti generali

La sifilide è una malattia sessualmente trasmessa (MST) causata dal *Treponema pallidum* (TP). Meno frequentemente l'infezione è trasmessa da madre infetta al feto per via transplacentare (sifilide congenita). Il TP è una spirocheta microaerofila patogena solo per l'uomo, non coltivabile *in vitro*, il cui genoma è stato sequenziato nel 1998. La malattia sembra essere stata introdotta in Spagna nel 1495 dall'equipaggio di Cristoforo Colombo di ritorno dalla scoperta del Nuovo Mondo e rapidamente diffusa dagli eserciti in tutta Europa (da cui i nomi di mal spagnolo, mal francese, *mal napolitain*, ecc.).

Epidemiologia

Fin dalle prime descrizioni la sifilide ha mostrato lunghi periodi di remissione intervallati da picchi epidemici per lo più evidenti in occasione di eventi bellici. Negli ultimi 50 anni peraltro fattori socio-sanitari, comportamentali e culturali hanno portato a una ripresa della malattia, come si è verificato ad esempio negli anni 1959 e 1968. Tra essi vanno considerati l'uso sempre più diffuso della pillola anticoncezionale, i grandi spostamenti di massa (emigrazione e turismo), la precoce attività sessuale, i multipartner, il mancato uso del condom, l'omo-bisessualità, i rapporti anali e orali ¹. Più di recente l'avvento della infezione HIV (anni '80) ha comportato, dopo un periodo di sesso più sicuro, una inattesa riemergenza della sifilide per lo più in soggetti omo-bisessuali, spesso HIV-positivi (anni '90) ². Oggi si stimano nel mondo 12 milioni di nuovi casi/anno di sifilide, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Diagnosi

Aspetti clinici

La storia naturale della sifilide viene distinta in 3 fasi successive, ciascuna con caratteristiche cliniche diverse, rispettivamente: la sifilide primaria, caratterizzata dalla comparsa di una lesione tipica nella sede del contagio; la sifilide secondaria, che presenta manifestazioni diffuse cutanee, mucose e viscerali, infine la terziaria caratterizzata da localizzazione d'organo del TP³.

Viene definita "latenza" il periodo in cui clinicamente non si osservano segni o sintomi clinici, ma si evidenzia la positività anticorpale nel siero e/o nel liquor del paziente verso il TP.

Sifilide primaria. Dopo un periodo di circa 3 settimane dal contagio, compare una lesione papulo-nodulare erosa in superficie, rosso-scura, di 0,5-1 cm di diametro, di consistenza dura, non dolente (sifiloma o *chancre*). Sedi abituali nell'uomo sono la lamina prepuziale interna, il solco balano-prepuziale, il frenulo, il meato uretrale ed il glande; più raramente colpiti sono la base dell'asta, area del pube e dello scroto. Nella donna, le piccole e grandi labbra, il clitoride, la commessura posteriore e la forchetta vulvare, il canale vaginale e la cervice uterina. Le sedi extragenitali (10-20% dei casi) più frequentemente interessate sono la regione anale, le labbra, il cavo orale: da non tralasciare la possibilità, particolarmente in omosessuali, di localizzazioni a livello del retto e del faringe. L'adenopatia loco-regionale esordisce quasi contemporaneamente al sifiloma, mostra linfonodi mobili, duri, non confluenti, indolenti, centrati da un linfonodo più grande. Il sifiloma regredisce spontaneamente nell'arco di 3-6 settimane o, se adeguatamente trattato, di 1-2 settimane.

N.B. Il sifiloma, di regola unico, può essere talora multiplo (per inoculazioni multiple al momento del contagio o per autoinoculazione nella prima settimana dal contagio), gigante (al di sopra di 20 mm di diametro) o nano (al di sotto di 5 mm di diametro), od anche a tipo balanite di Follman.

Istologia. Si nota un accumulo di linfociti e plasmacellule intorno ai vasi, che mostrano un endotelio rigonfio.

Diagnosi differenziale. Ulcera venerea, linfogranuloma venereo, eritema fisso da medicinali, herpes genitalis.

Frequente la co-infezione herpes-TP.

Sifilide secondaria. Si manifesta dopo circa 9 settimane dal contagio. Esordisce con sintomi generali: malessere, febbre talvolta elevata, cefalea, meningismo, poliartralgie, dolori ossei ai quali si accompagna una poliadenopatia (più evidente in aree occipitale, epitrocleare, ascellare ed inguinale). L'interessamento cutaneo si evidenzia con il "sifiloderma roseolico", esantema diffuso al tronco ed alle mucose, non pruriginoso, costituito da macule rosee di pochi mm di diametro che persiste per 1-2 settimane e che può recidivare a *poussées*. Subentra poi nella fase di risoluzione delle roseole il "sifiloderma papuloso" più persistente (da 1 a 6 mesi) costituito da papule lenticolari rosso-scuri, rameiche, di pochi mm di diametro, che presentano un fine orletto squamoso, detto "collareto di Biett". Le lesioni sono localizzate prevalentemente al volto, alle pieghe, aree palmo-plantari e alle mucose

e possono recidivare. Assumono a seconda della sede aspetti polimorfi (papulo-squamosi, psoriasiformi, lichenoidi, pustolosi, acneiformi, varicelliformi, figurati). Alle pieghe inguinali e glutee le lesioni si presentano di aspetto vegetante, grigiastre, a larga base di impianto, maleodoranti e sono altamente infettive (condilomi piani, *condilomata lata*). A livello del cavo orale le lesioni assumono un aspetto di maculo-papule tondeggianti, piane o rilevate, biancastre ("placche opaline"), talora rilevate ed estese ("placche mucose"), o vegetanti (HIV-positivi). A carico degli annessi, frequente il diradamento a chiazze del cuoio capelluto, barba, ciglia e sopracciglia. Non va trascurata specie nel corso dell'attuale riemersione la possibile localizzazione a carico degli organi interni quali gastriti o epatiti luetiche, laringiti (raucedine!), uveiti e iridocicliti, quadri spesso misconosciuti (nel dubbio, eseguire sempre gli esami sierologici!).

La sifilide secondaria può comparire anche in presenza del complesso primario residuo, realizzandosi in tal modo la cosiddetta sifilide primo-secondaria, evento non infrequente nei soggetti HIV-positivi.

Istologia. Infiltrato superficiale e profondo di linfociti, plasmacellule e istiociti. Talora pattern granulomatoso o lichenoidale.

Diagnosi differenziale. Pitiriasi rosea, psoriasi, tossidermie.

Sifilide latente. È una "sifilide sierologica" in quanto caratterizzata dalla positività degli esami sierologici e dall'assenza di segni clinici dell'infezione treponemica. Essa viene distinta in *sifilide latente precoce* – entro il primo anno dalla infezione secondo i criteri proposti dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) o il secondo anno per l'OMS – e *latente tardiva*. Tale distinzione è utile ai fini della prevenzione e della terapia. Infatti, soprattutto nella latente precoce i pazienti possono andare incontro a recidive della malattia, con il rischio di trasmettere l'infezione al partner e, in caso di donna gravida, al feto.

Sifilide terziaria. Compare dopo anni dall'infezione ed attualmente, dopo l'avvento della penicillina, è di rara osservazione. Si caratterizza a livello cutaneo da lesioni nodulo-ulcerate, colliquative (gomme) o cicatriziali, nelle quali la carica batterica è relativamente scarsa. A carico del sistema osseo si possono osservare osteiti gommose, periostiti, osteiti sclerosanti. A livello nervoso (neurole), la forma meningo-vascolare e la forma parenchimatosa (tabe dorsale, paralisi progressiva). Frequentemente colpita l'aorta (aortite, insufficienza valvolare aortica, aneurisma aortico).

Istologia. Il granuloma tipico mostra infiltrati perivascolari linfo-plasmocitari, cellule giganti e fibroblasti, con associata endotelite vascolare.

Diagnosi differenziale. Noduli tubercolari, lepromatosi, micotici, sarcoidosi.

Sifilide congenita. È il risultato del passaggio transplacentare del TP nel corso degli ultimi due trimestri di gravidanza. Si possono verificare diverse evenienze a seconda rispettivamente dello stadio di sviluppo, tipo di trattamento, tempo intercorso tra infezione e trattamento, eventuali reinfezioni materne e risposta immunitaria del feto.

➤ Aborto spontaneo al 4°-5° mese di gravidanza ("sifilide fetale").

- *Natimortalità.*
- *Parto prematuro.*
- *Sifilide congenita precoce.* Il parto avviene a termine ed il neonato presenta i sintomi di una sifilide secondaria, quali lesioni papulose al tronco, erosioni orali, ragadi alle commissure labiali, bolle palmoplantari ("sifiloderma pemfigoide"), corizza con rinorrea purulenta, epatosplenomegalia, nefrite, osteocondrite e periostite.
- *Sifilide congenita tardiva.* Segni e i sintomi di malattia non sono presenti alla nascita, ma compaiono dopo mesi o anni e richiamano i segni della sifilide terziaria, quali sifilodermi nodulo-ulcerativi distruttivi e perforanti, cheratite interstiziale, sordità, labirintite, ecc.
- *Stigmate* della sifilide congenita comprendono esiti cicatriziali o malformativi di malattia. Si osservano dopo alcuni anni dalla nascita e si manifestano a livello di cute (cicatrici radiate), scheletro (naso a sella, cranio natiforme, tibia a sciabola, tumefazione del capo sternale della clavicola), denti (a cacciavite). La classica "triade di Hutchinson" comprende i denti a cacciavite, la sordità e la cecità.

Esami di laboratorio ⁴⁻⁶

Finalità: confermare la diagnosi, definire lo stadio di malattia, valutare l'efficacia della terapia.

Ricerca diretta del TP

- *Microscopia in campo scuro.* Esame molto utile nelle prime 2-3 settimane dopo la comparsa del sifiloma, quando la sierologia è ancora negativa.
- *PCR.* Può essere effettuata sia sulla sierosità del sifiloma primario che sui sifilodermi tardivi, come anche nel siero e nel liquor. Sinora impiegata in laboratori specialistici. La ricerca microscopica diretta al paraboloide non è indicata nelle lesioni del cavo orale, ove sono presenti spirochete saprofiti difficilmente distinguibili dal TP. La ricerca inoltre può risultare negativa se la lesione è stata impropriamente trattata con antisettici o antibiotici, sia topici che per via generale. In questo caso è importante il controllo sierologico, anche ripetuto più volte. Si può infine realizzare anche la cosiddetta sifilide "acefala" o "decapitata" nella quale, per assunzione di antibiotico (es. rifamicina) o di dose non treponemicida in fase di incubazione non si forma né il sifiloma né l'adenopatia.

Esami sierologici

- *Test non treponemici.* Utilizzano un antigene cardiolipinico ubiquitario contenuto in molte cellule animali o vegetali. In questo caso la cardiolipina viene liberata dall'endotelio vascolare a seguito dell'azione patogena del TP.
 - VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) (test di microflocculazione)
 - RPR (*Rapid Plasma Reagin*) (test di macroflocculazione, di impiego più diffuso).

Ambedue impiegano come antigene un complesso cardiolipina-colesterolo-lecitina. Questi test sono semplici, poco costosi e di rapida esecuzione. Si positivizzano non prima di 1-4 settimane dopo la comparsa del sifiloma. Pur poco specifici, sono tuttavia importanti per valutare l'efficacia della terapia (CDC 2006). Si negativizzano in 3-6 mesi nella lue primaria, in 6-12 mesi nella secondaria, ed in 1-2 anni nella sifilide latente precoce. Per la loro bassa specificità è possibile il riscontro di "falsi positivi" (vedi Tabella).

Interpretazione dei test

VDRL TPHA	0 0	Assenza di sifilide Sifilide in fase iniziale (sifiloma nei primi 10 giorni) Sifilide trattata precocemente e guarita
VDRL TPHA	+++ 0	Falsa Reazione Biologica
VDRL TPHA	+/- +++	Cicatrice sierologica Sifilide tardiva o latente trattate tardivamente
VDRL TPHA	+++ +++	Sifilide attiva non trattata o in corso di trattamento

False reazioni biologiche (RPR-VDRL)

CONDIZIONI	ACUTE	CRONICHE
Fisiologiche	Gravidanza	Soggetti anziani
Infezioni da spirochete	Leptosirosi, malattia di Lyme	
Altre infezioni	Virus varicella zoster, HSV, CMV, mononucleosi infettiva, toxoplasmosi, epatiti virali, HIV <i>Mycoplasma</i> , malaria, sepsi acute	Lebbra, TBC, linfogranuloma venereo, malaria, kala-azar, HIV/AIDS
Vaccinazioni	Morbillo, tifo, febbre gialla	
Malattie autoimmuni		Lupus eritematoso sistemico, panarterite nodosa, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren
Altre		Tumori, uso di droghe per via parenterale

➤ Test treponemici.

- TPHA (*Treponema Pallidum Haemoagglutination Assay*) e TPPA (*Treponema Pallidum Particle Agglutination*). Metodiche sensibili e specifiche, di facile esecuzione e poco costose. Si positivizzano alla quarta settimana dal contagio e tendono a rimanere positivi anche dopo terapia.
- FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody Test*) ed FTA-absorption test (FTA-ABS) hanno le stesse caratteristiche di specificità e sensibilità.
- ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) index IgG-IgM è valido come test di screening, mentre l'ELISA IgM è indicato per la ricerca delle IgM antitreponemiche specifiche nel neonato, nel dubbio di una infezione contratta nel periodo intrauterino. Infatti, le IgM materne non passano la barriera placentare.
- Western-blot IgM può essere utilmente impiegato per confermare la positività dell'ELISA IgM in caso di sifilide neonatale od anche in caso di lue sierologico-neurologica.

Coinfezione HIV-TP

In corso di immunodeficienza da HIV, la risposta anticorpale sia specifica che aspecifica può

essere modificata. Si possono osservare false negatività sierologiche e spesso una persistenza della positività sierologica dopo terapia, da eccesso anticorpale (*serofast reaction*).

Esami di laboratorio per la sifilide: sinossi

SOSPETTO DI:	ESAMI DA RICHIEDERE
Sifilide primaria, sifilide secondaria e sifilide latente precoce	Osservazione al microscopio paraboloidale e/o PCR VDRL oppure RPR TPHA-TPPA oppure FTA-ABS ELISA IgG IgM
Sifilide latente tardiva	VDRL oppure RPR TPHA-TPPA (> 1:80) oppure FTA-ABS ELISA IgG IgM
Sifilide congenita neonatale	ELISA IgM e/o FTA ABS IgM RPR oppure VDRL Eventuali accertamenti come per neurosifilide
Sifilide congenita postnatale	ELISA IgM e/o FTA ABS IgM RPR oppure VDRL Eventuali accertamenti come per neurosifilide Western Blot IgM
Neurosifilide	VDRL nel liquor Albuminorachia Conta cellulare liquor Western Blot IgM

Terapia ⁴⁻⁶

Terapia della sifilide (CDC 2006)

Sifilide primaria/secondaria/latente precoce	2.400.000 UI di penicillina-benzatina, in unica dose IM
Sifilide latente tardiva e sifilide terziaria	2.400.000 UI di penicillina-benzatina, IM alla settimana per 3 settimane
Neurosifilide	Penicillina G potassica alla dose di 12-24.000.000 UI/die (2-4.000.000 UI EV ogni 4 ore) per un ciclo di 10-14 giorni
Sifilide congenita neonatale (neonato con IgM positive, TP positivo al microscopio paraboloidale o alla PCR, o madre sieropositiva non trattata o trattata con eritromicina o trattata nell'ultimo mese di gravidanza)	Penicillina G cristallina alla dose di 100.000-150.000 UI/kg/die (50.000 UI/kg EV ogni 12 ore per i primi 7 giorni ed in seguito ogni 8 ore) per 10 giorni
Sifilide congenita neonatale a basso rischio (neonato con obiettività clinica negativa; madre trattata con eritromicina o altro antibiotico non-penicillina in gravidanza, trattamento insufficiente o mancata documentazione del trattamento)	50.000 UI di penicillina-benzatina IM una sola volta
Sifilide congenita postnatale	Penicillina acquosa cristallina 200-300.000 UI/kg/die IM o EV per 10-14 giorni
UI: unità internazionali; IM: per via intramuscolare; EV: per via endovenosa.	

Fenomeno di Jarish-Herxheimer. Nella sifilide recente in corso di trattamento penicillinico si può osservare: malessere generale, febbre, brividi, artromialgie e esacerbazione dei sintomi cutanei. Prevenzione del fenomeno: preventiva o contemporanea copertura con steroidi, oppure impiego di procedure di desensibilizzazione eseguite in ambiente adatto.

In caso di accertata *sensibilizzazione alla penicillina* si può ricorrere alla doxiciclina 200 mg/die per 2 settimane nella sifilide precoce e per 4 settimane nella sifilide tardiva.

Ulcera venerea

Definizione ed aspetti generali

MTS causata dall'*Haemophilus ducreyi*, bacillo Gram-negativo appartenente alle *Pasteurellaceae*, lungo 1-2 μ , a forma di bastoncino disposto in corte catenelle o in ammassi a sede extra- o intra-leucocitaria.

Epidemiologia

Frequente in Africa, Asia ed America Latina, dove rappresenta la causa più frequente di ulcere dei genitali. Ultimamente si sono riscontrati dei focolai epidemici in città europee ed americane. Si osserva più frequentemente nei maschi rispetto alle donne (da 1.6:1 a 25:1). L'ulcera molle è un importante fattore di trasmissione dell'HIV e della sifilide.

Diagnosi

Clinica

Dopo un periodo di incubazione di 4-10 giorni, la malattia si manifesta con una o più lesioni ulcerative in sede anogenitale ed è seguita nel 50% dei casi dopo una settimana da una adenopatia satellite ad evoluzione suppurativa (bubbone venereo)⁷.

- Il quadro iniziale è caratterizzato da una lesione papulosa dolente, molle, dalle dimensioni da 2 mm a 2 cm che in pochi giorni diviene ulcerativa. L'ulcera si presenta circondata da un alone infiammatorio, con bordi rilevati, molli e sottominati, fondo purulento grigio-giallastro, facilmente emorragico, spesso ricoperto da crosta siero-ematica facilmente asportabile. La lesione è dolente alla pressione. Varietà cliniche: ulcere giganti, nane, nodulari, gangrenose.
- Le sedi più colpite nell'uomo sono: la superficie interna o esterna del prepuzio, l'area del frenulo, il solco balano-prepuziale, lo scroto, il meato uretrale. Possibile il riscontro di una linfangite a carico del linfatico dorsale del pene che si presenta come un cordone eritematoso, dolente, con piccole tumefazioni lungo il decorso e tendenza all'ascensualizzazione.
- Nella donna la maggior parte delle lesioni interessa l'ostio vulvo-vaginale, l'area della forchetta, grandi e piccole labbra, vestibolo e regione clitoridea.
- Sedi extragenitali: si possono osservare in regione mammaria, alle dita, al cavo orale, nell'area delle cosce.
- Il bubbone venereo tende alla suppurazione e alla fistolizzazione, cui si associa in genere linfangite e febbre. Le ulcere esitano in cicatrici depresse.

- Complicanze: fistole retto-vaginali.

Istologia

Denso infiltrato infiammatorio interstiziale con scarsa o assente presenza di plasmacellule.

Diagnosi differenziale

L'ulcera molle va differenziata dal sifiloma, dall'herpes genitale, dal linfogranuloma venereo, dalla donovanosi, dalla gonorrea.

Esami di laboratorio

- Ricerca microscopica diretta dopo colorazione di Gram o Giemsa.
- Esame colturale: semina su terreni al sangue (emina) + siero fetale bovino e Isovitalex.
- PCR.
- È raccomandato il test HIV.

Terapia ⁴⁻⁶

Azitromicina 1 g per os in dose unica, oppure
Ceftriaxone 250 mg IM in unica dose, oppure
Ciprofloxacina 500 mg per os per 2/die per 7 giorni, oppure
Eritromicina 500 mg per os per 4/die per 7 giorni

La ciprofloxacina è controindicata in gravidanza.

Linfogranuloma venereo

Definizione ed aspetti generali

MST causata da *Chlamidia trachomatis* (CT), sierotipi L1, L2, L3. La clamidia è un batterio dimorfico obbligato intracellulare la cui forma infettiva extracellulare viene denominata corpo elementare.

Epidemiologia

Il linfogranuloma venereo (LGV) è una malattia sporadica in Nord America, Europa ed Australia. È endemica in Africa Orientale ed Occidentale, in India e in alcune aree dell'Asia Sud Orientale, in Sud America e nei Caraibi. Viene più spesso segnalato negli uomini che nelle donne, con un rapporto 5:1. La ESSTI (European Surveillance of Sexually Transmitted Infections; www.essti.org) ha segnalato di recente la riemergenza del LGV sulla base delle prime segnalazioni in Olanda (a fine 2003) di casi di LGV prevalentemente in soggetti omobisessuali, molti dei quali HIV-sieropositivi. Da allora diversi altri casi sono stati descritti in Europa, in Canada e negli Stati Uniti ⁷.

Peraltro i dati di incidenza-prevalenza sono fortemente sottostimati, essendo spesso il LGV a localizzazione anorettale e quindi valutato come semplice proctite od anche perché spesso il decorso è asintomatico o paucisintomatico.

Diagnosi

Clinica

Dopo un periodo di incubazione di 3-30 giorni il LGV si presenta secondo 2 quadri principali:

- *sindrome ano-rettale*: si presenta come *proctite*:
 - secrezione anale purulenta o ematica;
 - dolore rettale;
 - tenesmo, stipsi;
 - sintomi generali (calo ponderale, febbre, astenia);
- *sindrome inguinale*:
 - *ulcera genitale*, fugace, risolve in 2 settimane e passa spesso inosservata (ulcera adenogena):
 - dimensioni variabili: 0,5-2 cm;
 - sede superficiale;
 - bordi netti, a stampo;
 - *linfangite* accompagnata da edema locale e regionale, può portare nell'uomo alla fimosi e nella donna edema genitale fino ad aspetti di elefantiasi;
 - *linfoadenopatia monolaterale* suppurativa. Formazione di un piastrone bilobato (segno della puleggia) che successivamente fistolizza (segno dell'innaffiatoio);
- *complicanze. Sequele*:
 - fibrosi;
 - stenosi;
 - fistole coloretali, rettovaginali o rettovescicali.

N.B. La presenza di proctiti e ulcere ano-genitali, aumentano il rischio di trasmissione di infezione HIV e HCV. Inoltre, la malattia HIV favorisce la trasmissione del LGV.

Istologia

Si osservano in genere piccoli foci di infiltrati neutrofili che tendono a confluire a formare ascessi di forma stellata.

Diagnosi differenziale

Linfadeniti piogeniche, ulcera venerea, sifilide, herpes, malattia di Crohn, cancro del retto.

Esami di laboratorio

- Ricerca microscopica diretta e dopo colorazione con Giemsa o con anticorpi monoclonali fluoresceinati anti-CT.
- Esame colturale su monostrato cellulare, successiva identificazione degli isolati.
- PCR.
- Sierodiagnosi (microimmunofluorescenza – MIF).

Terapia ⁴⁻⁶

Doxiciclina 100 mg per os 2/die per 21 giorni, oppure

Eritromicina 500 mg per os 4/die per 21 giorni
--

N.B. L'azitromicina può essere efficace, ma mancano dati clinici di conferma.

Donovanosi

Definizione ed aspetti generali

Causata dal *Calymmatobacterium granulomatis*, batterio gram-negativo che si riproduce all'interno di cellule istiocitarie e polimorfonucleati. Oggi si ritiene trattarsi di *Klebsiella granulomatis*. Incubazione: 1-4 settimane.

Epidemiologia

Focolai di donovanosi sono presenti in Nuova Guinea, Australia, India, Papua.

Diagnosi

Clinica

Insorge con una lesione vescico-pustolosa o papulo-nodulare che dopo alcune settimane tende all'estensione periferica o alla confluenza di più noduli formando placche infiltrative con successiva ulcerazione. Le ulcerazioni sono indolenti e presentano fondo granulomatoso o papillomatoso neoplastiforme di colorito rosso carne con secrezione sierolemica maleodorante, bordi eversi. Non è presente in genere linfadenopatia ⁷.

Esami di laboratorio

- Citologia e biopsia. Dopo colorazione di Wright e Giemsa si osserva una massiva presenza di neutrofili, monociti, scarsi linfociti. Nel citoplasma dei macrofagi si osservano i corpi di Donovan.
- PCR, in corso di studio (gene 16 rRNA).

Terapia ⁴⁻⁶

Doxiciclina 100 mg per 2/die per 21 giorni, oppure
--

Azitromicina 1 g /die a settimana per 3 settimane, oppure

Ciprofloxacina 750 mg per 2/die per 3 settimane, oppure

Eritromicina 500 mg per 4/die per 3 settimane

Gonorrea

Definizione ed aspetti generali

Agente eziologico è la *Neisseria gonorrhoeae*, diplococco gram-negativo microerofilo.

Diagnosi

Clinica

Uretrite gonococcica maschile

I primi sintomi appaiono dopo 2-7 giorni dal contagio:

- secrezione purulenta giallo-verdastra particolarmente abbondante al mattino;
- bruciore uretrale, si accentua durante la minzione;
- meato arrossato e congesto.

Spesso al bruciore subentra dolore e stranguria. Il processo raggiunge il suo acme in 2-3 settimane per poi declinare con una secrezione più fluida, biancastra e mucosa. Nel caso di diffusione all'uretra posteriore il paziente lamenta dolore e senso di peso al perineo, pollachiuria, emissione di piccole quantità di urina torbida, talora ematuria, erezioni dolorose. Il processo cronico può inoltre portare a restringimenti cicatriziali dell'uretra⁸.

Complicanze

- Prostatite acuta. Febbre, disuria, ascessualizzazione della prostata.
- Prostatite cronica. Disuria, dolori alla defecazione, pollachiuria, dolenza perineale.
- Vescicolite. Dolori durante la minzione, defecazione e rapporti sessuali.
- Deferentite. Sensazione di penna d'oca lungo il decorso associata a dolore.
- Epididimite. Febbre, dolore vivo e tumefazione che, come un uovo, sovrasta il didimo.

Cervicovaginite gonococcica

Si manifesta con abbondante secrezione giallo-verdastra associata a bruciore, dolori addominali e febbre. La diagnosi differenziale va posta con la cervicovaginite da *Trichomonas* che invece si presenta come abbondante secrezione lattiginosa e schiumosa.

Complicanze

Bartolinite, salpingite, malattia infiammatoria pelvica.

Proctite gonococcica. Tenesmo, bruciore, essudato mucopurulento.

Artrite gonococcica. Monoartrite purulenta (caviglia, polso, anca), febbre (diagnosi differenziali: artriti reattive e sindrome di Reiter).

Infezione disseminata gonococcica. Febbre, anemia, leucocitosi, artralgie, endocardite, oftalmia.

Coinfezione N. gonorrhoeae-Chlamydia

L'infezione da *N. gonorrhoeae* è spesso associata ad una infezione da *Chlamydia trachomatis* che va trattata, specie se persiste la sintomatologia

Diagnosi

- Ricerca microscopica diretta con colorazione Gram, Giemsa, blu di metilene.
- Colturale su terreni all'agar-sangue (Thayer Martin).
- PCR.

Terapia ⁴⁻⁶

Ceftriaxone 250 mg (in dose unica parenterale), <i>oppure</i>
Cefixime 400 mg (dose unica orale, generalmente ben tollerato), <i>oppure</i>
Ciprofloxacina 500 mg (in dose unica orale) controindicata in gravidanza, allattamento ed in pazienti < 18 anni, <i>oppure</i>
Levofloxacina 250 mg dose unica, <i>oppure</i>
Spectinomycin (2 g in unica dose parenterale)

N.B. Associare terapia per *Chlamydia*.

Faringite gonococcica.

- Ceftriaxone 250 mg IM dose unica.
- Ciprofloxacina 500 mg *per os* in dose singola.

Uretrite da *Chlamydia trachomatis*

Definizione ed aspetti generali

L'agente responsabile è la *Chlamydia trachomatis* sierotipi D-K. È responsabile di > 40% delle uretriti non-gonococciche e post-gonococciche. La *uretrite* da clamidia colpisce il 15-20% dei soggetti afferenti gli ambulatori MST ⁹.

Diagnosi

Clinica

Dopo un periodo di incubazione di 10-15 giorni, si presenta *nel maschio* con:

- secrezione non abbondante chiara, mucoide. Spesso per evidenziare la secrezione è necessaria la spremitura uretrale;
- disuria.

Nella donna l'osservazione con lo speculum mostra:

- *cervicite* con ectopia cervicale ed edema;
- *secrezione mucopurulenta*.

Molto frequenti, specie tra le donne, sono tuttavia i portatori asintomatici.

Complicazioni

Epididimite è caratterizzata da dolore scrotale unilaterale, edema flogistico, febbre ed è spesso associata all'uretrite.

Proctite, meno severa della colo-proctite in corso di LGV, è caratterizzata da dolore, secrezione talora mucopurulenta, perdite ematiche.

Periepatiti, gravidanze ectopiche e sterilità, malattia infiammatoria pelvica in cui il dolore addominale si associa spesso a salpingite.

Esami di laboratorio

- Immunofluorescenza diretta.
- Immunoenzimatica (ELISA).
- Coltura cellulare sui monostrati cellulari HeLa o McCoy e successiva identificazione ELISA.
- PCR.

Terapia ⁴⁻⁶

Regime raccomandato:

Doxiciclina 200 mg 2/die per 7 giorni, <i>oppure</i>
Azitromicina* 1 g in unica somministrazione, <i>oppure</i>
Ofloxacina 300 mg per os per 2/die per 7 giorni, <i>oppure</i>
Eritromicina 500 mg per os per 4/die per 7 giorni, <i>oppure</i>
Levofloxacin 500 mg/die per 7 giorni

* L'azitromicina è controindicata in gravidanza.

Micoplasmosi genitale**Definizione ed aspetti generali**

Tra le uretriti non gonococciche (NGU) il *M. genitalium* è responsabile del 14% dei casi come agente unico e nel 15,1% in associazione con *Chlamydia trachomatis* e/o *Ureaplasma urealyticum*. I micoplasmi sono microrganismi con DNA a doppia elica di circa 5×10^8 D, nei quali manca la parete cellulare ed è presente solo una membrana cellulare che ne conferisce resistenza agli antibiotici beta-lattamici e un notevole pleiomorfismo. Tra i micoplasmi, sono a particolare tropismo genitale il *M. hominis*, *U. urealyticum*, e il *M. genitalium*. Tali germi non penetrano all'interno delle cellule ma aderiscono alla membrana plasmatica degli epitelii urogenitali e spesso coesistono con il loro ospite in un equilibrio instabile, esitando talora in malattia conclamata o con tendenza alla cronicizzazione. Il *M. hominis* e soprattutto *U. urealyticum* nella donna sono responsabili di vaginiti e uretriti. Nell'uomo possono determinare uretriti, prostatiti e prostatico-vescicoliti subacute (25-50% dei casi) spesso accompagnate da emospermia. Sono stati anche descritti casi di epididimiti e balaniti: frequenti sono le forme asintomatiche o subacute ¹⁰.

Diagnosi

- Esame colturale mediante semina su terreni specifici.
- ELISA.
- PCR.

Terapia ⁴⁻⁶

Doxiciclina 100 mg <i>per os</i> per 2/die per 7 giorni, oppure
Eritromicina 500 mg <i>per os</i> per 4/die per 7 giorni

MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE VIRALI

Definizione ed aspetti generali

Tra le patologie virali sessualmente trasmissibili ci occuperemo solo di quelle nelle quali la trasmissione sessuale è la via di gran lunga prevalente, rimandando in altra sede quelle infezioni in cui la via sessuale non è la via prevalente o quelle, come l'epatite B che esulano dal campo dermato-venereologico e per le quali rimandiamo a specifiche linee guida.

Per quanto riguarda l'infezione da HIV ci limiteremo a prendere in considerazione i problemi della diagnosi di infezione.

Verruche genitali

Epidemiologia

Le verruche genitali esterne (VGE) sono l'infezione sessualmente trasmissibile (IST) più frequente in tutti i paesi occidentali. In Italia le VGE rappresentano circa il 30% delle IST. L'agente etiologico delle VGE è il virus del papilloma umano (HPV); in particolare i sottotipi 6 e 11 sono responsabile per la quasi totalità dei casi di VGE ¹¹. È importante sottolineare come HPV 6 e 11 sono virus a basso potenziale oncogeno e quindi la trasformazione in senso carcinomatoso delle VGE è un evento rarissimo ¹². Il contagio avviene molto probabilmente per passaggio del virus attraverso la lamina basale interrotta da microabrasioni che si verificano durante l'atto sessuale. Il genoma virale si replica nel citoplasma cellulare in forma di episoma extracromosomale (plasmide). Il ciclo replicativo di HPV si conclude con la produzione di particelle mature infettanti (virioni) esclusivamente nelle cellule giunte al livello di differenziamento più superficiale (strato granuloso e corneo), mentre negli strati profondi dell'epitelio (strato basale e spinoso) è possibile riscontrare il DNA virale in assenza delle proteine strutturali. Alla replicazione virale si associa la proliferazione di tutti gli strati epidermici (papillomatosi), escluso lo strato basale ¹¹.

Il tempo di incubazione dal contagio alla comparsa delle lesioni cliniche è di 3-8 mesi ma è possibile la permanenza del virus allo stato latente anche per molti anni.

Aspetti clinici

Le VGE tendono ad apparire nelle aree soggette a traumatismo; possono essere uniche ma generalmente sono comprese in un numero tra 2 e 15, con diametro variabile tra 1 e 10 mm.

Le VGE possono confluire in placche più grandi specie nei soggetti con deficit dell'immunità cellulare (i.e. diabete, infezione da HIV). Poiché l'infezione da virus HPV è quasi sempre multifocale e multicentrica non è raro l'interessamento di più sedi.

Nella donna i condilomi si riscontrano prevalentemente sulle superfici umide dei genitali: vagina, vulva, perineo e regione perianale, mentre nell'uomo preferenzialmente sulla mucosa dell'ano, del pene e talvolta sullo scroto e nella regione inguinale. Nel soggetto non circonciso, le lesioni sono visibili prevalentemente a livello delle cavità prepuziali, mentre nel soggetto circonciso sull'asta del pene. Il meato uretrale è interessato nel 20-25% dei casi maschili e nel 4-8% di quelli femminili. Infine, le lesioni intraanali non si riscontrano solo nei soggetti che riportano rapporti sessuali anali ma possono essere presenti anche in soggetti che non riferiscono sesso anale passivo.

Dal punto di vista clinico le VGE possono essere distinte in:

- *lesioni esofitiche verrucose*: comunemente definiti condilomi acuminati, mostrano un aspetto verrucoso e superficie irregolare di colorito bianco-grigiastro. Predominano in aree mucose (cavità prepuziale, meato uretrale, piccole labbra vulvari, vagina, cervice, ano e canale anale) sebbene possano manifestarsi anche nell'area perineale e anale;
- *lesioni papillomatose*: in cui prevale l'aspetto pedunculato. Poiché sono comuni nell'epitelio cheratinizzato, sono spesso ipercheratosiche e pigmentate;
- *lesioni papulose*: poco rilevate sul piano cutaneo o mucoso, presentano una superficie liscia;
- *lesioni maculari*: scarsamente rilevate, sono frequenti sulle membrane mucose con colorazione variabile. Clinicamente sono le più difficili da riconoscere.

Devono essere differenziati dal carcinoma squamocellulare e dalle seguenti forme borderline:

- *tumore di Buschke-Löwenstein*: è istologicamente un epiteloma *in situ* causato da HPV 6 o 11;
- *papulosi bowenoide (PB) e malattia di Bowen (MB)*: sono lesioni visibili associate a HPV-16; istologicamente sono neoplasie intraepiteliali a tutto spessore. L'età di comparsa è il fattore più importante per distinguere le due forme: 25-35 anni per la PB, > 40-50 anni per la MB. La PB si presenta con lesioni maculopapulari a superficie vellutata; il colore sulle aree mucose è da rosso salmone a grigio biancastro, mentre sulle aree cutanee grigio brunastro.

Diagnosi

La diagnosi di condilomatosi ano-genitale si avvale di:

- *esame obiettivo*: l'esame obiettivo è di norma sufficiente per la diagnosi dei condilomi ano-genitali;
- *applicazione di acido acetico*: l'applicazione routinaria di acido acetico al 5% non è necessaria, poiché presenta una scarsa sensibilità e specificità. Indipendentemente dall'eziologia, la maggioranza delle lesioni ipercheratosiche risulta positiva. Il valore predittivo positivo della metodica è dell'ordine del 72%, mentre il valore predittivo negativo è solo del 23%. Tuttavia, l'applicazione di acido acetico può essere utile per una migliore definizione diagnostica, specie per le lesioni papulari o maculari prima della biopsia o dell'ablazione chirurgica;

- **esame bioptico:** è possibile avvalersi dell'utilizzo della biopsia nei casi dubbi (lesioni indurate, ulcerate o aderenti ai piani sottostanti), nel sospetto di PB (lesione papulare pigmentata), nel caso di peggioramento clinico o di fallimento terapeutico ed eventualmente nei soggetti immunocompromessi (rischio elevato di lesione neoplastica). Inoltre, la biopsia può essere utile per la diagnosi differenziale di lesioni papulari o maculari in soggetti di età superiore a 35-40 anni;
- **tipizzazione di HPV:** non sembra apportare alcun beneficio diagnostico e terapeutico. La difficoltà diagnostica dell'infezione genitale da HPV è rappresentata da: multifocalità (una o più lesioni in un unico sito anatomico) e multicentricità (più lesioni in differenti siti). Circa il 25% delle donne con condilomatosi vulvare presenta lesioni HPV-correlate anche a livello vaginale e cervicale, mentre un terzo delle donne con neoplasia intraepiteliale della vulva (VIN) presenta in associazione una neoplasia intraepiteliale della cervice (CIN) e/o neoplasia intraepiteliale della vagina (VAIN). È quindi consigliabile eseguire sempre uno *screening* cito-colposcopico in tutte le donne con diagnosi di condilomatosi genitale. Poiché la localizzazione perianale si associa nel 30% dei soggetti con localizzazione perineale, è consigliabile un'endoscopia anale in soggetti con lesioni perianali e/o che riferiscono rapporti sessuali anali recettivi. Inoltre, poiché l'infezione da HPV è trasmessa prevalentemente per via sessuale, in tutti i soggetti con diagnosi di condilomatosi genitale è consigliabile effettuare uno *screening* diretto a tutte le MST. La diagnosi differenziale della condilomatosi ano-genitale prevede numerose condizioni dermatologiche infettive (mollusco contagioso) e particolari quadri fisiologici; in particolare, nel maschio le papule perlacee e nella donna la papillomatosi della superficie interna delle piccole labbra e del vestibolo (micropapillomatosi labiale).

Key points diagnostici

La diagnosi istologica non è necessaria per nuove lesioni multiple, con aspetto tipico, in pazienti immunocompetenti con età < 35 anni

Un problema di diagnosi differenziale si pone in genere per lesioni papulari o maculari o per lesioni verrucose in pazienti con età > 40 anni: in questi casi può essere indicato l'esame istologico

La tipizzazione virale delle VGE non aggiunge informazioni di utilità clinica

L'utilizzo di acido acetico può essere utile per meglio delineare l'estensione della patologia prima di una biopsia o della rimozione chirurgica

Gestione terapeutica

L'obiettivo primario della terapia è l'eliminazione delle lesioni responsabili di una sintomatologia fisica o psichica. Nessuna terapia medica o chirurgica è tuttavia in grado di eradicare l'infezione da HPV. La *clearance* della condilomatosi non elimina pertanto l'infezione da HPV.

La storia naturale della malattia in assenza di trattamento prevede: risoluzione spontanea, stabilità clinica, progressione delle lesioni (incremento delle dimensioni o del numero dei condilomi) e nel 30% dei casi la recidiva⁷.

Il medico deve essere a conoscenza e poter utilizzare almeno una delle opzioni terapeutiche

domiciliari ed una applicata in ambiente sanitario. Analizzando le linee guida italiane ⁵, americane ⁶, inglesi ¹³ ed europee ⁷ vengono proposte le seguenti terapie:

- terapia in ambiente sanitario:
 - eradicazione chirurgica con forbici, laser CO₂ o diatermocoagulatore;
 - crioterapia con azoto liquido o crioprobe ad intervalli settimanali;
 - acido tricloroacetico o bicloroacetico 80-90% singola applicazione. Ripetere ogni settimana se necessario fino ad un massimo di 6 settimane spolverando con talco o bicarbonato di sodio l'area trattata dopo ogni applicazione;
- terapia domiciliare:
 - podofilottossina soluzione 0,5% o crema 0,15%, applicazione topica 2/die per 3 giorni consecutivi alla settimana, a cui devono seguire 4-7 giorni di pausa prima di proseguire con nuovi cicli (per un massimo di 4 cicli successivi);
 - imiquimod 5% crema, applicazione sul condiloma prima di andare a dormire e lavaggio dopo 6-10 ore (la mattina successiva), 1 per 3/settimana, fino alla *clearance* della lesione (massimo 16 settimane).

Trattamento – Key points

La maggior parte dei trattamenti di prima scelta porta ad una scomparsa delle VGE in 1-6 mesi, con insuccesso terapeutico in circa 1/3 dei pazienti

La terapia domiciliare applicata dal paziente può essere considerata di prima scelta ed è efficace in circa il 90% dei pazienti con un primo episodio di VGE verrucose; la percentuale scende a circa il 50% in caso di lesioni papulari

In caso di un numero limitato di lesioni di piccole dimensioni l'ablazione (forbici, diatermocoagulazione o crioterapia) è efficace e di semplice utilizzo

La comparsa di nuove lesioni in altre sedi durante un ciclo di trattamento non deve modificare la scelta della terapia in atto

La persistenza delle lesioni o la comparsa di lesioni in sedi trattate è indicazione ad una modificazione della strategia terapeutica

Sono necessari controlli regolari durante il ciclo di trattamento

Counselling

È necessario informare il paziente su eziologia e storia naturale dei condilomi (ad esempio della impossibilità della trasformazione maligna) e dell'armamentario terapeutico disponibile, soffermandosi sulle possibili complicanze ed effetti collaterali. È importante informare il paziente della necessità dell'attesa di un tempo variabile per la *clearance* delle lesioni (1-6 mesi) e della possibilità di ricorrenza delle stesse. Nel caso di difficile risposta terapeutica è opportuno consigliare ai fumatori l'interruzione del tabagismo. Il partner sessuale, attuale o riferito negli ultimi sei mesi, deve essere valutato per l'eventuale presenza di condilomatosi ano-genitale e deve essere screenato per le MST. Secondo alcuni autori l'utilizzo del condom non servirebbe a proteggere il partner sessuale fisso dal contagio virale, ma solo nuovi partner.

Herpes simplex genitale

Epidemiologia

L'infezione a livello genitale da herpes simplex virus (HSV), agente etiologico dell'herpes genitale, è molto diffusa ma spesso decorre asintomatica. Entrambi i sottotipi di HSV, HSV-1 e HSV-2, possono causare herpes genitale e la prevalenza di episodi genitali da HSV-1 è in aumento; è vero però che la recidività di HSV-1 a livello genitale è inferiore rispetto ad HSV-2. In uno studio proveniente dagli USA circa il 20% della popolazione adulta ha una infezione a livello genitale. I dati italiani variano a seconda delle popolazioni studiate tra il 5 ed il 15%¹⁴. Le manifestazioni cliniche sono meno frequenti e l'herpes genitale rappresenta meno del 10% della casistica dei centri MTS italiani¹⁵.

Il primo contatto con il virus erpetico, definito infezione primaria, può esprimersi in forma sintomatica, manifesta nel sito di entrata, o rimanere asintomatica (sierologia positiva). Una preesistente infezione genitale con HSV1 riduce il rischio di acquisizione di HSV-2, come dimostrato in studi su coppie discordanti e può inoltre modificare l'esordio clinico della primo-infezione da HSV-2.

L'infezione da HSV non è eradicabile. Il virus persiste in forma di latenza nei gangli sensitivi locali, potendo riattivarsi periodicamente in forma sintomatica, producendo lesioni definite come ricorrenze, ovvero limitandosi ad una eliminazione asintomatica del virus (*viral shedding*) nelle secrezioni genitali. Il tasso medio di ricorrenza dopo il primo episodio sintomatico è di 0,34 episodi/mese per HSV-2 e 0,08 episodi/mese per HSV-1. In generale il numero di recidive si riduce nel tempo, ma il dato non è assoluto.

Aspetti clinici

Il quadro sintomatologico dell'herpes genitale nel soggetto immunocompetente è molto ampio e varia dalle manifestazioni dell'infezione primaria, caratterizzata da sintomatologia generale con febbre ed adenopatia e da lesioni vescicolo-erosive dolenti ed estese alle forme meno severe e di più breve durata che si osservano nelle recidive. In molti casi le manifestazioni cliniche sono atipiche con lesioni che non ricalcano i canoni delle classiche vescicole a grappolo. Per questo motivo la diagnosi clinica di herpes genitale dovrebbe comunque sempre essere confermata.

Diagnosi

Diagnosi diretta

Sono di seguito riportate le metodiche diagnostiche in atto con le relative caratteristiche. Il *gold standard* diagnostico è rappresentato dalla dimostrazione diretta del virus nelle lesioni. Oggi le metodiche più valida per questa dimostrazione sono rappresentate dalla Amplificazione degli Acidi Nucleici (NAAT) con tipizzazione del virus coinvolto. La PCR real time appare la tecnica che garantisce i migliori risultati¹⁶.

Metodiche diagnostiche

	AMPLIFICAZIONE DEGLI ACIDI NUCLICI (NAAT)	COLTURA VIRALE	DIMOSTRAZIONE ANTIGENE (EIA)	DIMOSTRAZIONE ANTIGENE (IMMUNOFLOURESCENZA O COLORAZIONE CON GIEMSA)
Fonte	Tampone	Tampone o scraping	Tampone	Striscio o tessuto
Sensibilità	Massima	Alta > 90% da vescicole recenti	80%	Bassa
Specificità	Alta. Possibile cross-contaminazione	Alta	Alta	Alta
Vantaggi	Alta sensibilità. Consente la diagnosi e la tipizzazione nello stesso esame. Rapida. Automatizzabile	Consente tipizzazione e test di sensibilità ai farmaci con metodologie di routine	Rapida ed economica	Economica
Svantaggi	Non consente test di sensibilità ai farmaci con le comuni metodiche. Può essere costosa	Meno sensibile di NAAT. Fondamentale il trasporto e l'immagazzinamento corretti per garantire sensibilità. Costosa	Meno sensibile di NAAT. Non consente tipizzazione	Poco sensibile. Non consente tipizzazione

Diagnosi sierologica

Ig G tipo specifiche compaiono da due settimane a tre mesi dalla prima infezione e sono di solito assenti nell'herpes primario. La risposta anticorpale permane indefinitamente e la ricerca di anticorpi specifici ha un ruolo diagnostico solo in alcune particolari condizioni:

- storia di episodi ricorrenti genitali con ricerca diretta negativa. Il riscontro di anticorpi specifici anti-HSV-2 è suggestivo per la diagnosi di herpes genitale mentre il riscontro di anti HSV-1 non ha un significato nel differenziare un'infezione genitale da una orofacciale;
- dimostrazione di un primo episodio erpetico con iniziale negatività e successiva seroconversione;
- dimostrazione di suscettibilità all'infezione in partner sessuali di pazienti con infezione nota;
- donne gravide con partner sessuali con storia di herpes genitale.

Gestione terapeutica

Infezione genitale da HSV: primo episodio

Tutti i farmaci antivirali assunti *per os* hanno maggiore efficacia nella riduzione della severità e durata della sintomatologia, rispetto ai farmaci topici; per tale motivo quest'ultimi non sono raccomandati. La terapia risulta efficace se attuata entro i primi 5 giorni dell'inizio dei sintomi o, nei casi di ricorrenza, durante i prodromi. Non esiste differenza di efficacia o tollerabilità tra i farmaci utilizzati; rispetto all'aciclovir il valaciclovir permette

un'assunzione semplificata. Il trattamento per 5 giorni è di solito sufficiente tuttavia deve essere prolungato in caso di persistenza della sintomatologia sistemica e/o comparsa di nuove lesioni.

È utile il ricorso alla somministrazione parenterale quando il paziente è incapace di assumere o tollerare la terapia *per os*. Il ricovero ospedaliero è indicato nei casi di ritenzione urinaria, meningismo, sintomi sistemici debilitanti, circostanze sociali particolari. Nel caso in cui si rende necessario cateterizzare un paziente affetto da herpes genitale, si preferisce la cateterizzazione sovrapubica, sia per ridurre il rischio di ascesa dell'infezione sia per evitare il dolore causato dalla procedura. La terapia del primo episodio si può avvalere delle seguenti opzioni:

- valaciclovir cpr 1 g, 2/die per 5 giorni;
- famciclovir cpr 250 mg, 3/die per 5 giorni;
- aciclovir cpr 400 mg, 3/die per 7 giorni.

Misure di supporto

Sono consigliati farmaci antidolorifici, lavaggi con acqua fisiologica e applicazione di vaselina.

Infezione genitale ricorrente da HSV

Le infezioni genitali ricorrenti causano generalmente scarsi sintomi e segni clinici; inoltre si autolimitano. Per tale motivo, la gestione della ricorrenza deve essere decisa con il paziente: terapia di supporto, trattamento episodico, trattamento soppressivo, misure queste capaci di ridurre la durata e la frequenza delle lesioni. L'efficacia terapeutica è migliore se il trattamento inizia durante i prodromi o entro un giorno dalla comparsa delle lesioni genitali.

Treatmento episodico

La riduzione della durata dell'episodio è in media 2-5 giorni. L'efficacia del valaciclovir non risulta significativamente maggiore di quella dell'aciclovir, mentre non esistono studi che comparino valaciclovir con famciclovir, entrambi farmaci caratterizzati da un semplice regime posologico (assunti 2/die).

Gli schemi posologici raccomandati, tutti per 5 giorni sono:

- aciclovir 200 mg per 5/die;
- aciclovir 400 mg per 3/die;
- valaciclovir 500 mg per 2/die;
- famciclovir 125 mg per 2/die.

È possibile utilizzare schemi terapeutici di durata inferiore che paiono avere pari efficacia:

- aciclovir 800 mg per 3/die per 2 giorni;
- famciclovir 1 g/die per 1 giorno;
- valaciclovir 500 mg per 2/die per 3 giorni.

Treatmento soppressivo

- Aciclovir cpr 400 mg, 2/die.
- Famciclovir cpr 250 mg, 2/die.
- Valaciclovir cpr 1 g, QD (> 10 episodi/anno).
- Valaciclovir cpr 500 mg, QD (< 10 episodi/anno).

La terapia soppressiva giornaliera può ridurre la frequenza degli episodi erpetici nel > 75% dei casi, ma non può eliminare lo *shedding* virale, più frequente nei pazienti con infezione da HSV-2, nei primi anni dopo l'infezione primaria o in soggetti con frequenti episodi di ricorrenza. L'assunzione giornaliera di aciclovir (cpr 200 mg, 2 per 2/die) riduce sia il numero di soggetti con *shedding* virale, sia il numero di giorni in cui esso è misurabile. Tutti i trial di terapia soppressiva sono stati condotti in pazienti con un tasso di ricorrenza > 6 episodi/anno: in questi, sono i soggetti con infezione erpetica confermata dall'esame colturale, a beneficiare maggiormente dell'effetto terapeutico. Tuttavia, anche i pazienti con un tasso di ricorrenza minore possono trarre beneficio dalla terapia soppressiva giornaliera. La maggioranza degli studi si basa sull'utilizzo di aciclovir, la cui posologia giornaliera soppressiva raccomandata è 800 mg, suddivisa in 4 somministrazioni. A differenza del valaciclovir, la cui doppia somministrazione quotidiana è comparabile allo schema con aciclovir (200 mg, 2 per 2/die), l'utilizzo del famciclovir non è stato comparato né con il placebo, né con gli attuali schemi standard di cura ^{16, 17}.

Nei pazienti che presentano un minor numero di ricorrenze (< 10 episodi/anno), è proponibile la somministrazione quotidiana di una singola dose di valaciclovir (cpr 500 mg, 1 cp/die), mentre nei pazienti con più di 10 episodi/anno può essere necessaria una dose maggiore (cpr 1 g, 1 cp/die). Dopo un anno di continua terapia soppressiva, l'interruzione del trattamento deve essere discusso con il paziente. Il 20% dei soggetti riferisce una riduzione della frequenza degli episodi di herpes genitale rispetto al periodo pre-trattamento soppressivo giornaliero. In caso contrario, si consiglia la ripresa della terapia. Brevi periodi di terapia soppressiva per evitare le ricorrenze possono in alcuni casi essere consigliati.

Sono oggi disponibili dati relativi agli effetti collaterali ed alle resistenze sviluppate in pazienti in terapia soppressiva giornaliera in sorveglianza da più di 11 anni.

Infezione genitale da HSV nel soggetto con infezione da HIV

Il soggetto con infezione da HIV profondamente immunocompromesso può manifestare episodi più frequenti, atipici, severi di herpes genitale. Non esistono studi controllati sulla posologia e durata del trattamento. Alcuni autori consigliano un periodo di terapia di 10 giorni.

Se esiste il sospetto di resistenza di HSV ai farmaci antivirali, suggerita dall'inefficacia della terapia antivirale dopo 3-5 giorni dall'inizio dell'assunzione di aciclovir 800 mg per 5/die o nel caso di pregressa infezione erpetica con ceppo resistente, si raccomanda di effettuare l'esame colturale del materiale prelevato dalle lesioni e di modificare la terapia:

- lesioni non accessibili: foscarnet 50 mg/kg ev ogni 12 ore fino alla cicatrizzazione delle lesioni erpetiche;
- lesioni accessibili: trifluridina topica ogni 8 ore fino alla cicatrizzazione delle lesioni erpetiche.

Uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, dimostra come l'uso del cidofovir gel (0,1 o 0,3%), applicato quotidianamente per 5 giorni, permetta la completa cicatrizzazione o comunque riduzione dell'area delle lesioni in più del 50% dei pazienti valutati ¹⁸.

Infezione genitale da HSV in gravidanza: primo episodio.

Acquisizione nel primo e secondo trimestre

- Il trattamento non differisce da quello standard con una valutazione delle condizioni cliniche della paziente.
- Il parto potrà avvenire per via naturale.
- Una terapia soppressiva dalla 36^a settimana può prevenire attacchi erpetici nel travaglio.

Acquisizione nel terzo trimestre

- Il parto cesareo va preso in considerazione specie se il primo episodio avviene nelle ultime 6 settimane di gestazione quando il rischio di shedding durante il travaglio è molto alto.
- Una terapia soppressiva dalla 36^a settimana può prevenire attacchi erpetici nel travaglio.
- In caso di parto vaginale devono essere evitate la rottura prolungata delle membrane e le procedure invasive. Può essere presa in considerazione una terapia intra-partum con aciclovir e.v.

Donne gravide con herpes genitale ricorrente

- Le donne gravide con herpes genitale ricorrente devono essere informate che il rischio di herpes neonatale è basso.
- Il parto vaginale è da consigliare se non esistono lesioni al parto
- Una terapia soppressiva con aciclovir 400 mg 2/die dalla 36^a settimana previene eventuali recidive al momento del parto.
- Non c'è indicazione ad eseguire ripetute determinazioni della presenza di HSV a termine gravidanza.
- Non è provata l'utilità di una determinazione al momento del parto per identificare donne con *shedding* asintomatico.

Herpes genitale ricorrente nella prima fase di gravidanza

Benché la sicurezza dell'uso di aciclovir nella prima fase della gravidanza non sia completamente stabilito un uso giudizioso del prodotto è consigliato per gli episodi primari mentre va limitato a casi particolari l'utilizzo di terapia episodica o soppressiva per la malattia ricorrente.

Follow-up

Il paziente con primo episodio erpetico genitale deve essere seguito fino alla completa risoluzione clinica. Eventualmente, il periodo può essere prolungato per escludere altre cause di ulcerazioni genitali. Inoltre, si consiglia una nuova valutazione nel caso di ricorrenza clinica.

Counselling (esteso anche al partner)

Nel caso della prima infezione è importante informare il paziente sulla storia naturale delle lesioni erpetiche, enfatizzando la presenza costante dello *shedding* virale (anche durante il periodo asintomatico), del continuo rischio di trasmissione sessuale (maggiore durante i prodromi

o la ricorrenza delle lesioni) e della possibilità di ricorrenza, maggiore per HSV-2. Il paziente deve essere informato dell'importanza dell'astensione ai rapporti sessuali durante i prodromi o in presenza delle lesioni erpetiche. Il 50% delle donne con infezione genitale da HSV-2 asintomatica in cui sia stato condotto un corretto *counselling* è capace di riconoscere i segni e sintomi dell'episodio ricorrente, elemento importante per la prevenzione della diffusione del virus. Il soggetto con episodio erpetico primario deve essere informato che la terapia antivirale può esclusivamente ridurre la durata delle lesioni senza tuttavia permettere l'eradicazione dell'infezione. L'eventuale terapia soppressiva può migliorare o prevenire la ricorrenza degli episodi.

Diagnosi di infezione da HIV

Si può definire il test HIV come una procedura atta a diagnosticare od escludere l'infezione da HIV in un individuo, basata sulla dimostrazione di anticorpi specifici anti-HIV e/o proteine virali specifiche e/o RNA/DNA virale di solito su un campione di sangue.

Lo scopo di queste linee guida è di promuovere un corretto test HIV in adulti consenzienti che afferiscano a centri per IST. La maggior parte delle indicazioni contenute sono tratte da Linee Guida pubblicate nei paesi anglosassoni e dall'OMS ¹⁹⁻²³.

Scopo del test HIV nei centri MTS

Gli scopi primari del test HIV nei centri MTS sono:

- di fornire un adeguato *counselling* pre- e post-test nei soggetti a rischio di trasmissione di HIV;
- di ridurre la trasmissione dell'infezione da HIV e di altre IST dopo una diagnosi di HIV;
- di identificare i soggetti HIV-infetti il più presto possibile e di avviarli ad un centro specialistico;
- di eseguire le procedure di notifica al partner.

Rischi e benefici del test HIV

I benefici di una conoscenza precoce del proprio stato di HIV-positività sono molteplici ma esistono anche alcuni rischi. La possibilità di iniziare una terapia anti-retrovirale (ARV) in tempi corretti migliora drammaticamente l'aspettativa di vita del paziente, la ARV inoltre diminuisce il rischio di trasmissione ad altri di HIV, riducendo la carica virale e di conseguenza la contagiosità. Anche in assenza di terapia ARV, la conoscenza del proprio stato HIV può comportare cambiamenti nei comportamenti sessuali anche se i dati della letteratura non appaiono così decisivi. D'altro canto la conoscenza del proprio stato di HIV-positività può aumentare i comportamenti a rischio specie con partner concordanti HIV-positivi, ma può comunque ridurre la frequenza dell'uso del preservativo venendo a mancare la principale motivazione rappresentata dalla prevenzione dell'infezione da HIV.

Quando eseguire il test nei centri IST

- Il test deve essere offerto a tutti i soggetti che si presentano ad un centro IST quale parte integrante dello screening di base, indipendentemente dalla presenza di sintomi o di fattori di rischio.

- Il test deve essere offerto regolarmente anche ai pazienti precedentemente negativi, che si ripresentano presso il centro.
- La frequenza del test non dovrebbe superare le tre-quattro volte l'anno. In soggetti con esposizioni a rischio più frequenti è più utile un *counselling* atto alla diminuzione del rischio stesso.

Al di fuori dei centri IST o comunque nei centri con risorse limitate il test dovrebbe essere sempre offerto a:

- soggetti che ritengono di essere stati esposti al virus HIV;
- soggetti che presentano una sintomatologia compatibile con un'infezione acuta da HIV;
- soggetti che praticano sesso non promiscuo con partner multipli;
- soggetti con storia di precedenti IST;
- vittime di violenze sessuali;
- soggetti che hanno contatti con partner HIV-positivi;
- soggetti che utilizzano droghe per via venosa con scambio di siringa;
- soggetti che hanno praticato sesso in paesi ad alta prevalenza di HIV;
- soggetti che hanno ricevuto trasfusioni di sangue prima dell'introduzione del test HIV nei centri trasfusionali (in Europa 1985);
- donne in gravidanza, indipendentemente dai fattori di rischio.

Colloquio pre-test

Il colloquio che precede il test deve essere volto in prima istanza ad ottenere un consenso informato:

- il consenso deve essere ottenuto prima del test su base volontaria;
- il consenso può essere solo verbale: in alcuni casi il consenso scritto può rappresentare un deterrente all'esecuzione del test;
- in caso di non consenso la volontà del paziente deve essere riportata nella scheda ambulatoriale e devono essere indagate le ragioni del rifiuto allo scopo di assicurarsi che le ragioni del rifiuto non siano motivate da errate informazioni sul virus e sulle sue conseguenze;
- il rifiuto del test non deve comunque inficiare la qualità del servizio offerto nei riguardi di ciò che non dipende dalla conoscenza dello stato HIV;
- le procedure ed i tempi di consegna devono essere chiariti al paziente durante questo colloquio.

Durante il colloquio per test devono sempre essere chiariti i benefici clinici e comportamentali del test stesso, comprendendo le possibilità terapeutiche dell'infezione da HIV, la possibilità di ridurre il rischio di trasmissione, ecc.

Deve sempre essere raccolta un'anamnesi sessuale adeguata con le date dell'ultimo rischio onde valutare il periodo finestra e l'opportunità di una eventuale ripetizione del test.

Deve essere trattato l'uso del condom.

Si deve dare l'opportunità di fare domande.

Test HIV senza consenso informato

Un test HIV senza consenso informato non dovrebbe essere eseguito. Nei casi in cui questo

avvenga il personale sanitario deve essere in grado di giustificare il proprio operato, sulla scorta di leggi e regolamenti.

Riservatezza

I pazienti devono essere informati che le notizie circa il loro test rimangono confidenziali e legate al segreto professionale. Va comunque chiarito che in alcune circostanze eccezionali i sanitari sono legalmente obbligati a fornire il risultato. L'utilizzo di pseudonimi può talvolta essere attuato in caso di pazienti che rifiuterebbero altrimenti il test.

Tipi di test HIV

- Il sangue venoso è il materiale da preferire per l'esecuzione del test; in caso di impossibilità ad ottenere sangue venoso le metodiche che utilizzano altre modalità richiedono comunque appena possibile una conferma su sangue venoso.
- I test di quarta generazione che ricercano contemporaneamente anticorpi e antigene virale specifici devono essere utilizzati come test di screening; questi test hanno una sensibilità (99,78-100%) e una specificità (99,5-99,93%) elevatissime.
- I test di Amplificazione degli Acidi Nucleici (NAAT) non presentano vantaggi rispetto ai test di quarta generazione e non devono essere usati nello screening.
- I test rapidi attualmente in uso non ricercano l'antigene p-24 e sono quindi dotati di una più bassa sensibilità nelle infezioni recenti. In ogni caso l'utilizzo di test rapidi "point of care" deve essere valutata dal laboratorio centrale e garantita da controlli di qualità severi.
- L'auto-test per HIV non è raccomandato.

Conferma di positività

- Qualsiasi test di screening positivo o indeterminato va confermato con un test di conferma in un laboratorio attrezzato.
- I test di conferma preferiti sono l'Immuno Assay o il Western Blot, in grado di distinguere tra i vari anticorpi prodotti e quindi di differenziare tra infezione da HIV-1 e HIV-2.
- Il test di conferma va sempre eseguito su un nuovo campione di sangue per escludere possibili errori di etichettatura o scambio del primo prelievo.
- I test di NAAT possono essere utilizzati per la diagnosi di conferma in caso di sospetto di infezione recente con risposta negativa o debolmente positiva del test di screening iniziale: il test dell'RNA virale non è comunque riconosciuto come test diagnostico ed una positività con bassi valori di carica (< 500 copie/ml) va valutata con attenzione.

Interpretazione del test HIV

Chiunque richieda un test HIV dovrebbe avere delle conoscenze di base circa la sensibilità, specificità, potere predittivo negativo e positivo dei singolo test. Dovrebbe inoltre conoscere bene il tipo di test utilizzato dal laboratorio e l'algoritmo dei test utilizzati per la conferma.

Interpretazione di un test negativo

- I soggetti con un test di screening negativo devono essere considerati tali a meno che non siano presenti segni o sintomi di infezione acuta da HIV.
- Il test deve essere ripetuto a tre mesi se necessario.

- I soggetti ad alto rischio di esposizione devono essere sempre ritestati fino a tre mesi prima di poter confermare la loro sieronegatività.
- Test successivi ai tre mesi dalla situazione di rischio possono essere utili in casi eccezionali (i.e. dopo profilassi post-esposizione).

Interpretazione di un test positivo

- La notifica di sieropositività va data solo dopo la conferma del test di screening su un nuovo prelievo.
- È importante poter discriminare per ragioni prognostiche e terapeutiche tra infezione da HIV-1 e quella da HIV-2.

Interpretazione di un test indeterminato

- In caso di primo test con risultato non confermato dai test di conferma bisogna ripetere l'intera procedura a distanza di circa due settimane utilizzando, possibilmente, campioni di plasma.
- Deboli positivi che non vengono confermati neanche al successivo controllo vanno considerati come false positività biologiche.
- In caso di positività elevate del test di screening di quarta generazione e negatività del Western Blot di conferma esiste una elevata possibilità di trovarsi di fronte ad una siero conversione. Anche in questo caso la procedura corretta è di ripetere i test a due settimane; in alternativa il campione iniziale può essere testato con metodica di amplificazione degli acidi nucleici. Una eventuale positività va comunque confermata a distanza.

La gestione del post-test

Fortunatamente la maggior parte dei test di screening risultano negativi, in ogni caso il momento della consegna del test rappresenta una opportunità importante per incoraggiare comportamenti sessuali sicuri.

- La consegna *de visu* è da preferire anche se altri metodi (telefono o lettera) possono essere utilizzati in alcuni casi. La procedura di consegna deve in ogni caso essere ben determinata e seguire una metodica univoca.
- In caso di risultato positivo o indeterminati è necessaria una consegna personale.
- Il risultato del test e la sua consegna devono rimanere confidenziali.

Consegna di un test negativo

- Chiarire il concetto di periodo finestra e consigliare futuri test nei soggetti con comportamenti a rischio.
- Consigliare pratiche di sesso sicuro per diminuire il rischio di contagio.
- Utilizzare la consegna del test per riferire eventualmente il paziente ad servizi (i.e. servizi per tossico-dipendenti).
- Valutare la necessità di una profilassi post esposizione.

Consegna di un test indeterminato

- Dare ragione del test indeterminato.
- Chiarire i test addizionali e i passi successivi.

- Sottolineare l'importanza di presentarsi al follow-up.
- Raccomandare comportamenti sessuali non a rischio.

Consegna di un primo test positivo

La notifica di positività deve essere fatta in modo chiaro, diretto e confidenziale. Molto spesso i pazienti sono in una situazione di elevato stress emotivo con preoccupazioni che riguardano la loro aspettativa di vita, il futuro della loro vita sentimentale e lavorativa, la paura della stigmatizzazione e della mancanza di riservatezza.

- Dare un'informazione diretta ed inequivocabile della positività.
- Eseguire le procedure di conferma del test.
- Assicurarsi che il paziente abbia compreso l'informazione.
- Valutare con il paziente la necessità di informare altri (partner, amici) sul risultato del test.
- Programmare un futuro incontro a breve.

Al secondo incontro si tratteranno i seguenti temi.

- Diagnosi definitiva grazie ai test di conferma.
- Discutere delle aspettative di vita e della situazione attuale.
- Informare circa le eventuali possibilità terapeutiche e riferimento ai centri specialistici.
- Informare circa la possibilità di supporti psicologici.
- Discutere circa la necessità di informare il partner.
- Nelle pazienti di sesso femminile è importante toccare il problema di eventuali future gravidanze chiarendo il rischio della trasmissione da madre a figlio.

Test positivo non ritirato

- È necessario individuare una procedura di richiamo dei pazienti che non ritirano un test positivo o indeterminato.
- Le possibilità di un contatto andrebbero discusse con il paziente al momento del test.

Notifica del test ad altri (partner, ecc.)

La notifica al partner ed il controllo dei partner sono una pietra miliare della procedura di test HIV. Il rationale di una notifica al partner è che una diagnosi ed un trattamento tempestivi riducono morbilità e mortalità e offrono l'opportunità di mettere in atto pratiche di sesso sicuro.

- Tutti i pazienti devono essere fortemente invitati a informare della loro infezione il partner sessuale abituale e gli eventuali nuovi partner e ad adottare pratiche di sesso sicuro.
- La notifica a partner passati va discussa con il paziente anche in base alla presenza di un eventuale test negativo precedente.
- I partner sessuali di soggetti HIV-positivi vanno sempre testati.
- I figli di donne risultate HIV-positive vanno testati.

La notifica al partner può avvenire attraverso:

- notifica del paziente che in accordo con il sanitario informa il proprio partner;
- notifica da parte del sanitario che in accordo con il paziente informa il partner. In questo caso va chiarita la eventuale notifica della identità del caso indice e la natura delle informazioni da fornire al partner.

ECTOPARASSITOSI: PEDICULOSI DEL PUBE

Le ectoparassitosi, scabbia e pediculosi del pube, sono le cause più comuni di rash cutaneo e di prurito in tutto il mondo ^{24,25}. Sessualmente trasmissibili, non rappresentano un problema medico grave, ma un impegno diagnostico-terapeutico costante per la loro diffusione sempre maggiore e per la molteplicità degli aspetti clinici che spesso rende difficile la diagnosi se il personale medico non è ben addestrato.

Pediculosi: definizione e tassonomia

Ectoparassitosi umana provocata da artropodi ematofagi della famiglia *Phthiridae*. Tre tipi di pidocchio infestano l'uomo e sono generalmente sede specifici: il *Pediculus humanus capitis*, responsabile della pediculosi del capo, il *Pediculus humanus corporis*, causa della pediculosi del corpo, e lo *Phthirus pubis*, responsabile appunto della pediculosi del pube. I primi 2 sono varianti della stessa specie, mentre lo *Phthirus pubis* appartiene ad un genere distinto ²⁴.

Il pidocchio del pube ha dimensioni di circa 1 mm, corpo tozzo e tre paia di zampe articolate. Il suo ciclo vitale si compie nell'arco di 2 settimane, durante le quali i parassiti femmina possono deporre fino a 25 uova. Le uova si schiudono in una settimana, e le ninfe maturano in 15 giorni.

Pediculosis pubis

La pediculosi del pube è considerata una parassitosi a trasmissione sessuale, che si associa (nel 30% dei casi, secondo recenti dati statunitensi) ²⁴ ad altre malattie a trasmissione sessuale (HIV, sifilide, gonorrea, infezioni da *Chlamydia*, herpes, verruche genitali, trichomoniasi): di qui la necessità di estendere le indagini per malattie sessuali eventualmente associate perché contratte nello stesso rapporto sessuale a rischio. Mostra una maggiore incidenza nelle stagioni fredde.

Manifestazioni cliniche

L'agente causale aderisce ai peli del pube e delle aree vicine di addome, torace, natiche e cosce. Solo occasionalmente può infestare il cuoio capelluto, le ascelle o le sopracciglia. Clinicamente il paziente presenta:

- Intenso prurito.
- Presenza di uova opalescenti biancastre (lendini) tenacemente adese ai peli pubici attraverso una sostanza cementante chitinoso.
- Le manifestazioni caratteristiche dell'infestazione sono rappresentate dalle *macule cerulee*, ovvero da piccole macule grigio-bluastrre reperibili nei quadranti inferiori dell'addome o alla radice delle cosce, secondarie al morso dell'insetto. Il loro tipico colore è probabilmente legato alla presenza di depositi di emosiderina nel derma profondo oltre, probabilmente, alla deposizione di escrementi.
- La biancheria intima può essere macchiata da piccole goccioline di sangue e dal deposito di piccole croste ematiche.

Diagnosi

Lo *Phthirus pubis* è visibile ad occhio nudo, e la diagnosi, se presa in considerazione, non è generalmente difficile da confermare. In diagnosi differenziale possono rientrare la tricomicosi del pube, ma anche la scabbia o la dermatite da contatto se il quadro clinico è dominato da escoriazioni e segni di trattamento. Non è infrequente infatti la associazione delle due parassitosi, oppure la presenza di una dermatite da contatto concomitante, spesso secondaria all'utilizzo incongruo di presunti "rimedi" applicati dal paziente.

Gestione terapeutica

I pidocchi possono essere eliminati attraverso misure igieniche appropriate, il lavaggio e l'applicazione di insetticidi alla biancheria. Un pediculicida può essere utile per trattare le uova adese ai peli o per curare concomitanti infestazioni da *Sarcoptes scabiei* o pediculosi del corpo/capo. I pidocchi possono avere variabile sensibilità ai farmaci topici, ma sono generalmente utilizzabili malathion, permetrina al 5%, piretrine o lindano.

Studi *in vitro* hanno dimostrato anche l'efficacia del crotamitone, sebbene manchino ancora conferme cliniche a tale proposito. Alcuni pazienti possono avere necessità di una seconda medicazione a distanza di 3-7 giorni dal trattamento iniziale.

I pazienti devono lavare la biancheria personale ed evitare contatti sessuali finché l'infestazione non sia completamente eradicata.

INFEZIONI PROTOZOARIE SESSUALMENTE TRASMESSE

Trichomoniasi

La trichomoniasi è la più diffusa malattia sessualmente trasmessa in tutto il mondo legata all'infezione del tratto genitourinario da parte del protozoo flagellato *Trichomonas vaginalis*. Si associa spesso ad altre MTS, compresa l'infezione da HIV, che va indagata⁶.

Nella donna l'infezione è spesso asintomatica; nelle forme sintomatiche è responsabile di vaginiti, perdite vaginali, disuria, dispareunia. Nell'uomo l'infezione è spesso asintomatica o può determinare uretrite o prostatite. Il microrganismo viene trasmesso col rapporto sessuale e il periodo di incubazione varia da 4 giorni a 4 settimane.

Aspetti clinici nella donna

Nella donna la trichomoniasi non è facilmente riconoscibile (40% dei casi) e non ci sono segni patognomonic: solo una minoranza di donne presenta i segni classici. I sintomi più comuni sono:

- perdite vaginali da modeste ad abbondanti, giallastre e schiumose (56%);
- uretrite con disuria (18%);
- ulcerazioni vaginali;
- cattivo odore.

Nelle donne in gravidanza l'infezione può essere responsabile di parto prematuro e di neonati di basso peso corporeo.

L'esame colposcopico, nei casi più severi, evidenzia la cosiddetta "cervice fragola" facilmente sanguinante.

Aspetti clinici nell'uomo

Circa il 50% degli uomini con trichomoniasi sono asintomatici. Quando ci sono sintomi la perdita uretrale, modesta, è il sintomo più comune. Rare complicanze sono la prostatite, l'epididimite e la cistite, più comunemente dovute ad una contemporanea infezione da *Chlamydia trachomatis* o da *Ureaplasma urealyticum* ⁶.

Diagnosi

La diagnosi della malattia si esegue con:

- ricerca a fresco del microrganismo con microscopio a luce trasmessa, a contrasto di fase, in campo oscuro (sensibilità dal 38 all'82%);
- ricerca del microrganismo su striscio colorato (es. Giemsa);
- tecniche immunologiche (immunofluorescenza diretta, immunoperossidasi);
- esame colturale;
- reazione di polimerizzazione a catena (PCR).

Esistono in commercio test rapidi con sensibilità dell'83% e specificità del 97%.

Gestione terapeutica

Terapie indicate dai CDC 2006 ⁶ sono: metronidazolo 2 g *per os* in singola somministrazione, o tinidazolo 2 g *per os* in singola somministrazione.

In alternativa: metronidazolo 500 mg *per os* 2/die per 7 giorni.

Non deve essere consumato alcol durante il trattamento con i farmaci e per i tre giorni successivi.

Bibliografia

- ¹ Rompalo AM. *Can syphilis be eradicated from the world?* Curr Opin Infect Dis 2001;14:41-4 [Review].
- ² Stolte IG, Dukers NH, de Wit JB, et al. *Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART.* Sex Transm Infect 2001;77:184-6 [Studio epidemiologico].
- ³ Zeltser R, Kurban AK. *Syphilis.* Clin Dermatol 2004;22:461-8 [Review].
- ⁴ Kingston M, French P, Goh B, et al.; Syphilis Guidelines Revision Group 2008. *UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008.* Int J STD AIDS 2008;19:729-40 [Linee Guida].
- ⁵ Alessi E, Alinovi A, Bernengo MG, et al. *Protocolli di diagnosi e terapia delle malattie a trasmissione sessuale di competenza dermato-venereologica.* Giorn It Dermatol Venereol 1997;132(Suppl 1 al n 6):1-28 [Linee Guida].

- 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *STD Treatment guidelines, 2006*. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-94 [Linee Guida].
- 7 Roest RW, van der Meijden WI; European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. *European guideline for the management of tropical genito-ulcerative diseases*. Int J STD AIDS 2001;12(Suppl 3):78-83 [Linee Guida].
- 8 US Preventive Services Task Force. *Screening for gonorrhea: recommendation statement*. Ann Fam Med 2005;3:263-7 [Linee Guida].
- 9 Rosenvinge MM, Lau R. *Screening for asymptomatic chlamydia in women; how often would gonorrhoea be missed?* Int J STD AIDS 2009;20:571-2 [Studio retrospettivo].
- 10 Judlin P. *Genital mycoplasmas*. Gynecol Obstet Fertil 2003;31:954-9 [Review].
- 11 Holmes K, Mardh P, Sparling P, et al., editors. *Sexually transmitted diseases*. 3rd edn. New York: Mc Graw-Hill 1999 [Monografia].
- 12 Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, et al. *External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts*. Clin Infect Dis 1998;27:796-806 [Review e Consensus Report].
- 13 Radcliffe K, Ahmed-Jushuf I, Cowan F, et al. *1999 UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions*. Sex Transm Inf 1999;75(suppl 1) [Linee Guida].
- 14 Cusini M, Ghislanzoni M. *The importance of diagnosing genital herpes*. J Antimicrob Chemother 2001;47(Suppl T1):9-16 [Review].
- 15 Giuliani M, Suligo B, and the STD Surveillance Working Group. *Sentinel surveillance of sexually transmitted diseases in Italy*. Eurosurveillance 1998;3:55-8 [Studio epidemiologico].
- 16 Geretti AM. *Genital herpes*. Sex Transm Infect 2006;82(Suppl 4):iv31-4 [Review].
- 17 Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A, et al. *A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks*. J Am Acad Dermatol 2007;57:238-46 [Meta-analisi].
- 18 Lalezari J, Schacker T, Feinberg J, et al. *A randomised double blind placebo controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes simplex virus infection in patients with AIDS*. J Infect Dis 1997;176:892-8 [Studio randomizzato controllato].
- 19 Rogstad KE, Palfreeman A, Rooney G, et al. *United Kingdom National Guidelines on HIV Testing 2006*. 2006; see www.bashh.org/documents/63/63.pdf (last accessed 17 October 2007) [Linee Guida].
- 20 Centers for Disease Control and Prevention. *Revised guidelines for HIV counseling, testing and referral*. MMWR Recomm Rep 2001;50:1-57 [Linee Guida].
- 21 Branson BH, Handsfield HH, Lampe MA, et al. *Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings*. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-17 [Linee Guida].
- 22 UNAIDS Reference Group on HIV and Human Rights. *Statement and Recommendations on Scaling up HIV Testing and Counseling*. 2007; see http://data.unaids.org/pub/ExternalDocument/2007/20070905_rghr_statement_testing_en.pdf (last accessed 9 October 2007) [Linee Guida].
- 23 Poljak M, Smit E. *2008 European Guideline on HIV testing*. Int J STD AIDS 2009;20:77-83 [Linee Guida].

-
- ²⁴ Wendel K, Rompalo A. *Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review*. Clin Infect Dis 2002;35(Suppl 2):146-51 [Review].
- ²⁵ Feldmeiera H, Heukelbachb J. *Epidermal parasitic skin diseases: a neglected category of poverty-associated plagues* Bull World Health Organ 2009;87:152-9 [Review].

Melanoma cutaneo

M.G. Bernengo, K. Peris, V. De Giorgi, M. Aricò, G. Argenziano
L. Borgognoni, U. Bottoni, S. Calvieri, C. Catricalà, S. Chimenti,
M.C. Fagnoli, N. Pimpinelli, P. Quaglino

In rappresentanza del GIDO (Gruppo Italiano di Dermatologia Oncologica) e del GIPMe (Gruppo Italiano Polidisciplinare sul Melanoma)

ASPETTI GENERALI E DEFINIZIONE

Epidemiologia ¹

Il melanoma cutaneo è il tumore maligno originato dal melanocita. La sua incidenza nella popolazione bianca è andata progressivamente aumentando negli ultimi cinquanta anni, ad un ritmo che è superiore a quanto osservato per qualsiasi altro tumore. Nel Nord Europa e negli USA, rappresenta il 2-3% di tutti i tumori maligni, escludendo i carcinomi cutanei. In Europa la sua frequenza è pari all'1% di tutti i tumori nel maschio e all'1,8% nella femmina. Il melanoma si posiziona, fra le neoplasie maligne, al nono posto per incidenza nel mondo. Il paese nel mondo a maggiore incidenza è l'Australia (55,8 casi per 100.000 abitanti negli uomini e di 41,1 nelle donne) seguita dalla Nuova Zelanda, e dai Paesi del Nord Europa; il Giappone e l'Africa centrale sono invece i paesi a più bassa incidenza (0,4/100.000 abitanti). Globalmente, l'incidenza segue un generico gradiente Sud-Nord nell'emisfero boreale, con maggior rischio nelle popolazioni a pelle più chiara. Anche in Italia, i dati più recenti indicano tassi da 6 per 100.000 nel Sud a 13 nel Nord Italia, con un trend in continua crescita. La mortalità non è aumentata di pari passo, anzi mostra in alcuni casi un lieve accenno di flessione, sebbene persista un substrato di melanomi, difficilmente aggredibili con tempestività, e dalla prognosi infausta. Rispetto al comportamento dei carcinomi cutanei, i melanomi si differenziano anche per quanto riguarda la distribuzione delle lesioni sulla cute. Il maggior numero di melanomi si localizza sul tronco negli uomini e sulle gambe nelle donne. Inoltre, la curva per età è decisamente anticipata rispetto all'insorgenza in tarda età tipica dei carcinomi baso- e spinocellulari, con mediane intorno ai 50 anni d'età.

Fattori di rischio

I fattori di rischio del melanoma sono classicamente distinti in individuali (costituzionali) ed

ambientali. Tra i fattori individuali, una storia personale e/o familiare di melanoma rappresentano certamente i criteri più significativi per lo sviluppo del melanoma. L'ereditarietà del melanoma è poligenica, e circa il 5-10% dei casi di melanoma è familiare. Pazienti affetti da melanoma hanno un rischio di 9 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare un secondo melanoma ².

Inoltre, un rischio significativamente maggiore di sviluppare melanoma è stato dimostrato in soggetti con fototipo I e II (pelle chiara e occhi verdi/celesti), tendenza a formare lentiggini, storia di scottature solari e numero elevato di nevi (numero totale > 100) nonché in presenza di nevi clinicamente atipici ³⁻⁵.

Oltre ai fattori di rischio genetici e costituzionali, il più importante fattore di rischio ambientale (esogeno) è rappresentato dall'esposizione alle radiazioni ultraviolette (UV), sia di tipo naturale che artificiale ^{6,7}. L'esposizione solare intensa di tipo intermittente, che è attualmente quella più frequente e avviene a scopo ricreativo, è associata al melanoma a diffusione superficiale mentre l'esposizione cronica è causa della lentigo maligna la cui incidenza è destinata ad aumentare nelle prossime decadi, in considerazione dell'allungamento della vita media.

L'associazione tra melanoma ed uso di lampade abbronzanti è stata esaminata in una recente meta-analisi che ha riportato un aumento del 75% del rischio di sviluppare un melanoma in soggetti di età < 35 anni, che fanno uso dei lettini solari.

Il ruolo relativo di sostanze tossiche, farmaci e ormoni (ad esempio, gravidanza, contraccettivi orali) è ancora controverso. Analogamente, l'uso degli schermi solari e la riduzione dello strato di ozono quali possibili fattori di rischio per lo sviluppo del melanoma sono ormai ritenuti non attendibili dalla maggioranza dei ricercatori.

Il sistema immunitario del paziente è invece fondamentale nel determinare il decorso clinico del melanoma, come dimostrato in alcuni casi dalla regressione spontanea della neoplasia e, in pazienti immunodepressi, dalla rapida progressione della malattia.

Aspetti genetici

La suscettibilità genetica rappresenta un importante fattore di rischio per il melanoma ed il 5-10% di tutti i melanomi si manifesta in ambito familiare. I fattori di rischio genetici vengono comunemente suddivisi in geni di suscettibilità ad alta ed a bassa penetranza ⁸. Mutazioni germinali del gene soppressore tumorale *CDKN2A*, che codifica per le proteine p16^{INK4a} e p14^{ARF}, coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare e nel processo di senescenza cellulare, sono state identificate in circa il 40% delle famiglie affette da melanoma, rendendo il *CDKN2A* il più importante gene di suscettibilità al melanoma ad alta penetranza identificato fino ad oggi ⁹. Un esiguo numero di famiglie nel mondo presenta invece mutazioni in un secondo gene di suscettibilità ad alta penetranza, l'oncogene *CDK4*, ligando fisiologico della proteina p16^{INK4a}. Un crescente interesse negli ultimi anni hanno avuto i geni di suscettibilità a bassa penetranza, tra i quali dati significativi sono disponibili solo per il gene *MC1R*, che svolge un ruolo chiave nel determinismo della pigmentazione cutanea ¹⁰, sebbene risultati incoraggianti stiano emergendo anche per altri geni coinvolti nella melanogenesi quali *TYR*, *ASIP*, *TYRP1*, *MATP* e *OCA2*.

Il test genetico per l'identificazione di mutazioni nel gene *CDKN2A* viene oggi considerato ancora nell'ambito di progetti di ricerca. In aree a bassa incidenza di melanoma, come

l'Italia, dovrebbero essere considerati candidati allo screening genetico pazienti con due melanomi (sincroni o metacroni) e famiglie con un paziente affetto da melanoma invasivo e ≥ 1 membro con melanoma e/o carcinoma pancreatico tra i parenti di primo o secondo grado dallo stesso lato della famiglia ¹¹.

Tra le alterazioni somatiche osservate nel melanoma, la scoperta più interessante è rappresentata dall'identificazione di mutazioni di geni coinvolti nel sistema di trasduzione del segnale di MAPK, importante per la regolazione di numerose funzioni cellulari quali crescita, sopravvivenza e migrazione. Mutazioni di tali geni che determinano un'attivazione del "pathway" di MAPK sono state variamente descritte in funzione della localizzazione e variante istologica di melanoma ¹². Mutazioni di *BRAF* e *NRAS* sono state osservate nella maggioranza dei melanomi cutanei, quelle del gene *KIT* nel melanoma acrale-lentiginoso e mucoso e del gene *GNAQ* nel melanoma uveale. Alterazioni genomiche che determinano l'inattivazione dei geni dei sistemi p16^{INK4a}-CDK4/6-RB o p14^{ARF}-p53 che regolano i processi di senescenza cellulare sono state frequentemente osservate nel melanoma. Infine, un evento tardivo nella progressione del melanoma sembra l'attivazione del "pathway" PTEN-PI3K, soprattutto attraverso delezioni o mutazioni del gene *PTEN* ¹³.

DIAGNOSI

Aspetti clinici

La diagnosi clinico-morfologica può essere espressa, come proposto dal protocollo del Gruppo Italiano Polidisciplinare sul Melanoma, utilizzando i seguenti termini:

- melanoma piano (non palpabile o palpabile);
- melanoma piano-cupoliforme;
- melanoma cupoliforme.

Il melanoma piano appare come una lesione pigmentata di forma irregolare e dimensioni solitamente superiori ai 6 mm. di diametro che, all'anamnesi, risulta essersi accresciuta in senso centrifugo (crescita orizzontale).

Il melanoma piano-cupoliforme è caratterizzato dall'insorgenza di una papula o di un nodulo sul melanoma piano. Tale evento si manifesta anche dopo anni dall'insorgenza e ne rappresenta un aspetto evolutivo.

Il melanoma cupoliforme, meno frequente (15% dei casi), compare generalmente su cute sana e tende ad accrescersi prevalentemente in altezza e spessore (crescita verticale). Si presenta come una papula o un nodulo di colorito bruno nerastro, talora acromico, a superficie liscia o convessa; spesso presenta ulcerazione e sanguinamento.

Il melanoma può insorgere su cute sana o su un nevo melanocitico acquisito o congenito preesistente o in contiguità con esso (nel 22-57% dei casi) ¹⁴. Inoltre, in una percentuale di pazienti variabile fino al 10% dei casi possono svilupparsi due o più melanomi ¹⁵. In una ridotta percentuale di casi (5%), il melanoma può insorgere in sedi diverse dalla cute, nella maggior parte dei casi a livello oculare (congiuntiva o corioide); le altre sedi più comuni sono la vulva, l'ano ed il canale ano-rettale, la cavità orale e nasale ¹⁶. In una percentuale variabile fino al 12%, la sede di insorgenza del melanoma non è riconoscibile (melanoma

“primitivo sconosciuto”) e viene quindi fatta diagnosi di melanoma dal rilievo di una metastasi, di solito linfonodale in assenza di un tumore primitivo clinicamente evidente¹⁷.

Dermoscopia¹⁸⁻²⁶

La dermatoscopia (*sinonimi: dermoscopia, microscopia in epiluminescenza, microscopia cutanea di superficie*) è una metodica non invasiva in grado di fornire al dermatologo un utile supporto nella diagnosi del melanoma e delle altre neoformazioni pigmentate cutanee.

Con tale metodica si visualizzano caratteristiche morfologiche degli strati superficiali della cute (dal corneo fino al derma superficiale) non altrimenti apprezzabili ad occhio nudo. Anche se l'osservazione dermatoscopica avviene su di un piano frontale, mentre l'esame istologico si svolge su di un piano sagittale, esiste una discreta correlazione fra caratteristiche dermoscopiche e strutture istologiche. L'analisi dei correlati istologici ha permesso di definire una vera e propria semeiotica dermatoscopica, precisando il significato diagnostico dei vari criteri. Un'approfondita conoscenza di tale semeiotica è necessaria all'interpretazione dell'esame.

Indicazioni all'esame dermatoscopico

La dermatoscopia rappresenta una metodica di uso dermatologico, dedicata all'approfondimento diagnostico di neoformazioni pigmentate cutanee sospette o non classificabili con certezza al solo esame clinico. L'esecuzione dell'esame da parte di un osservatore esperto determina un incremento dell'accuratezza diagnostica di circa il 10-25% rispetto all'esame clinico.

Modalità di esecuzione dell'esame

L'osservazione viene preceduta dalla diafanizzazione dello strato corneo, che si ottiene mediante applicazione di olio di vaselina sulla superficie della neoformazione (tale procedura può non essere necessaria utilizzando un videodermatoscopio a luce polarizzata). La riduzione dell'indice di riflessione così ottenuta permette il passaggio della luce negli strati sottostanti e la messa in evidenza dei caratteri dermatoscopici.

Strumentazione ottica

Il dermatoscopio manuale con ingrandimento 20x, di basso costo è lo strumento più usato. È un apparecchio di piccole dimensioni, estremamente maneggevole ed in grado di garantire una osservazione molto accurata e riproducibile. L'uso dello stereomicroscopio (6x-40x), dai costi elevati e dotato di scarsa maneggevolezza, è attualmente limitato a centri specializzati. Abbastanza utilizzati sono i videodermatoscopi, costituiti da una piccola telecamera collegata ad un computer e ad una stampante. L'immagine osservata con il videodermatoscopio non è sempre di ottima qualità; tuttavia, la facilità nella archiviazione dell'immagine digitale, con possibilità di monitoraggio della neoformazione nei successivi controlli rende questi strumenti di una qualche utilità negli ambulatori dedicati alla diagnosi precoce del melanoma. Alcuni aspetti innovativi della metodica come la adozione di software per la diagnosi

automatica della lesione o l'esecuzione di diagnosi a distanza da parte di un osservatore remoto (tele-dermatoscopia) sono oggetto di ricerca e non costituiscono al momento procedure validate per l'uso clinico assistenziale.

Semeiotica dermatoscopica

Il principale campo di applicazione della dermatoscopia è rappresentato dall'esame delle neoformazioni cutanee pigmentate. Nella maggioranza dei casi è la melanina il pigmento responsabile della visibilità di una lesione. Il colore della melanina varia a seconda della profondità della sua localizzazione istologica (nero a livello dello strato corneo, dal marrone scuro al marrone chiaro nella epidermide, grigio nel derma papillare, blu-acciaio nel derma reticolare). Anche l'emoglobina, contenuta nel sangue stravasato (emorragie subcornee) oppure all'interno dei vasi dermici, può essere oggetto di analisi dermatoscopica. Nel caso di neoformazioni scarsamente pigmentate (ipo/amelanotiche) l'analisi dermatoscopica del pattern vascolare, determinato ad esempio nel melanoma dai fenomeni di neoangiogenesi, può risultare fondamentale per la diagnosi. Oltre alla morfologia, il colore è pertanto l'altra variabile utilizzata nella definizione dei parametri dermatoscopici.

La diagnosi dermatoscopica

Il ragionamento diagnostico che accompagna l'esame dermatoscopico deve iniziare con l'accertamento della natura melanocitaria o non melanocitaria della lesione (II fase diagnostica). A causa del relativo correlato istologico, la presenza di uno o più dei seguenti parametri indica la natura melanocitaria della lesione: reticolo pigmentario, globuli marroni, strie radiali, pseudopodi. Unica eccezione il nevo blu, in cui non si rilevano tali parametri bensì una pigmentazione omogenea grigio-bluastro.

Nel caso si tratti di una neoformazione melanocitaria, è possibile giungere alla precisazione diagnostica (II fase) mediante due percorsi alternativi:

pattern analysis (analisi dermatoscopica integrata): procedura standard della diagnosi dermatoscopica nella quale l'osservatore attribuisce un valore diagnostico a tutti i parametri presenti in quella lesione. È importante ricordare che non esiste un unico parametro la cui presenza sia sufficiente per la diagnosi.

Analisi dermatoscopica integrata ("pattern analysis"): diagnosi differenziale fra nevo melanocitico e melanoma

PARAMETRO DERMATOSCOPICO	NEVO MELANOCITICO	MELANOMA
Reticolo pigmentario	Regolare, delicato, sottile, a maglie strette, che sfuma in periferia	Irregolare, prominente, spesso, a maglie larghe, che si interrompe bruscamente in periferia
Globuli marroni	Distribuiti regolarmente, omogenei per dimensione forma e colore	Distribuiti irregolarmente, disomogenei per dimensioni, forma e colore (talvolta grigio-bluastro o, nei melanomi amelanotici, rosso-lattescente)

(continua)

(segue)

Pseudopodi	Assenti (talvolta presenti, con distribuzione regolare nel nevo di Spitz/Reed)	Presenti (circa il 20-40% dei casi), con distribuzione irregolare
Strie radiali	Generalmente assenti (raramente presenti nei nevi atipici)	Presenti (circa il 25% dei casi)
Punti neri	Distribuiti regolarmente soprattutto al centro, omogenei per forma, e dimensione	Distribuiti irregolarmente, anche alla periferia, disomogenei per forma dimensione
Pigmentazione diffusa	Distribuzione regolare al centro della lesione	Distribuzione irregolare, anche alla periferia
Ipopigmentazione	Distribuzione regolare al centro	Distribuzione irregolare
Pattern vascolare atipico (vasi punteggiati e/o a virgola)	Assente	Presente (circa 30-40% dei melanomi, soprattutto in lesioni con spessore > 1 mm)
Pseudocisti cornee	Talvolta presenti nei nevi dermici	Assenti
Sbocchi similcomedonici	Assenti	Assenti
Aree a foglia d'acero	Assenti	Assenti
Lacune rosso-blu	Assenti	Assenti
Area bianca centrale	Assente	Assente

Diagnosi differenziale fra nevo e melanoma mediante algoritmi diagnostici semplificati: vengono presi in considerazione soltanto i parametri maggiormente predittivi per la diagnosi di melanoma inclusi nell'algoritmo. Fra i vari algoritmi disponibili si segnalano la regola dell'ABCD dermatoscopico e quella dei sette punti (*"seven-point checklist"*). Mediante l'attribuzione di un punteggio specifico per ciascun parametro si determina il punteggio complessivo. Il superamento di un punteggio "soglia" predeterminato per ciascun algoritmo è indicativo della malignità della lesione. Tuttavia, gli algoritmi semplificati non hanno mostrato maggiore riproducibilità inter-osservatore rispetto all'analisi di pattern tradizionale, essendo anch'essi condizionati alla percezione soggettiva di chi esegue l'esame. Studi di confronto fra analisi di pattern e algoritmi semplificati mostrano una accuratezza diagnostica sovrapponibile, con risultati tuttavia lievemente migliori per la *"pattern analysis"* nel caso di osservatori esperti.

Nel caso si tratti di una lesione pigmentata non melanocitaria, la precisazione diagnostica si basa sulla presenza dei seguenti criteri:

pseudocisti cornee e/o sbocchi similcomedonici	cheratosi seborroica pigmentata
aree a foglia d'acero strutture globulari grigio-bluastr pattern vascolare arborescente pigmentato	carcinoma basocellulare
lacune rosso-blu	angioma-angiocheratoma
chiazza bianca centrale	dermatofibroma

Archiviazione digitale dell'immagine finalizzata al controllo nel tempo (follow-up digitale): pro e contro

La facilità con cui, grazie alle moderne tecnologie digitali, è possibile archiviare l'immagine dermatoscopica rende estremamente agevole il controllo nel tempo della evoluzione di una lesione pigmentata cutanea. Tale procedura, seppur utile per finalità scientifiche (analisi della storia naturale dei nevi melanocitici, studio degli effetti della esposizione solare sui caratteri dermatoscopici di un nevo, ecc.) può presentare alcuni rischi in fase diagnostica. La scelta di sottoporre una lesione pigmentata a follow-up non deve infatti sostituirsi al ricorso alla biopsia escissionale nel caso di dubbio diagnostico, cioè quando l'osservatore non abbia raccolto sufficienti elementi a supporto della benignità della lesione. È importante sottolineare infatti che le motivazioni a favore del follow-up di una lesione di incerta classificazione dermoscopia (*in primis* evitare al paziente il fastidio della biopsia escissionale) potrebbero non essere controbilanciate dalle conseguenze dell'eventuale ritardo diagnostico-terapeutico nel caso in cui il paziente non si presentasse ai controlli successivi.

Per quello che riguarda la cosiddetta "mappatura dei nevi", cioè la archiviazione ed il successivo controllo delle immagini di tutti o quasi i nevi melanocitici di un soggetto, il suo ruolo nella pratica clinica è controverso. Probabilmente utile nel controllo periodico di individui ad altissimo rischio di melanoma (numero elevato di nevi clinicamente atipici in soggetti appartenenti a famiglie con almeno due consanguinei con melanoma), la "mappatura dei nevi" non costituisce viceversa una procedura di dimostrata utilità negli altri soggetti.

Limiti della metodica

L'esame dermatoscopico può risultare scarsamente affidabile nel caso di lesioni completamente amelanotiche, in quelle con pigmentazione troppo intensa oppure nel caso di lesioni traumatizzate associate a fenomeni flogistici e ricoperte da croste. Talvolta è impossibile ottenere una adeguata visualizzazione di lesioni localizzate in sedi di difficile accesso (spazi interdigitali, mucose).

Conclusioni

L'esistenza di una specifica semeiotica e la necessità di adeguata formazione teorico-pratica rendono la dermatoscopia un esame di competenza specialistica. Purtroppo neppure tale metodica è in grado di garantire il 100% di accuratezza diagnostica. Questa limitazione assume particolare rilevanza clinica nel caso della diagnosi di melanoma: a causa dell'esistenza di lesioni "featureless", cioè prive di caratteri dermoscopici ben definiti, la percentuale di melanomi riconoscibili con la dermatoscopia non supera il 90-94%. Pertanto, allo scopo di minimizzare il rischio di falsi negativi è importante che si giunga alla diagnosi finale, ed alla conseguente decisione terapeutica, senza trascurare le informazioni diagnostiche fornite dai caratteri clinici della neoformazione, dalla storia di accrescimento e dall'età del paziente. Ci sono condizioni in cui la probabilità pre-test di melanoma nel soggetto in esame è elevata: un tipico esempio è quello di un paziente adulto che presenta una neoformazione pigmentata in fase di accrescimento che appare diversa dalle altre lesioni presenti nello stesso soggetto (*segno del brutto anatroccolo*). In un simile caso, qualora l'esame dermatoscopico abbia dato un esito incerto, sarebbe imprudente non procedere alla escissione

chirurgica limitandosi ad un controllo della lesione nel tempo. Soltanto l'integrazione fra le informazioni derivanti dall'esame dermatoscopico e quelle clinico-anamnestiche consentirà il raggiungimento di una accuratezza diagnostica ottimale.

Istologia

La classificazione in istotipi del melanoma cutaneo è basata sulla "Consensus Conference" di Sidney del 1982²⁷.

La principale distinzione è tra il melanoma *in situ* (non invasivo) e le diverse varianti del melanoma invasivo. Per melanoma non invasivo si intende una proliferazione intraepidermica di melanociti atipici: tale proliferazione può essere a cellule singole o a nidi, di dimensione e forma variabile, tendenti spesso alla confluenza. La proliferazione melanomatosa è confinata all'epidermide anche se spesso si estende agli annessi.

Per quanto riguarda il melanoma invasivo, si possono distinguere 4 istotipi principali^{28, 29}:

- a diffusione superficiale (la forma più comune, rappresentando il 70% di tutti i melanomi);
- lentigo maligna-melanoma (10-15%);
- melanoma acrale lentiginoso (10-15%);
- melanoma nodulare (10-15%).

Mentre il melanoma nodulare è caratterizzato fin dall'origine da una proliferazione di tipo verticale (e quindi ha come corrispettivo clinico il melanoma cupoliforme), gli altri presentano una prima fase di crescita radiale-orizzontale (melanoma piano), confinata all'epidermide ed al derma papillare superficiale, che può perdurare anche per un lungo periodo di tempo, seguita da una fase di crescita verticale (melanoma piano-cupoliforme).

Nel melanoma a diffusione superficiale, i melanociti atipici possono presentare aspetti epitelioidi o pagetoidi, infiltrano il derma e l'epidermide a vari livelli. I nidi di cellule intradermiche non differiscono in dimensioni da quelli intraepidermici. Può essere presente alla base della lesione un infiltrato dermico reattivo, polimorfo, la cui entità è inversamente proporzionale allo spessore della lesione melanocitaria. Nelle fasi avanzate di crescita verticale, le cellule dermiche si presentano citologicamente differenti, sono aggregate in nidi con caratteri di coesività e dimensioni maggiori di quelli intraepidermici. Nella lentigo maligna-melanoma, i melanociti atipici appaiono spesso fusati e meno comunemente epitelioidi, disposti lungo la giunzione dermo-epidermica, con interessamento degli strati più superficiali dell'epidermide, che appare atrofica, e delle strutture annessiali. Si osserva costantemente elastosi attinica.

Altre varianti meno comuni di melanoma sono costituite dal melanoma desmoplastico, dal melanoma a differenziazione schwanniana, dal melanoma a cellule globose e dal melanoma mixoide.

Storia naturale

Una percentuale dal 15 al 35% dei pazienti con melanoma sviluppa una progressione della malattia^{30, 31}. La metastatizzazione può avvenire per contiguità, per via linfatica (ai linfonodi regionali o "in transiti") o per via ematica. La tendenza a recidivare localmente è in massima parte legata ad una escissione chirurgica non radicale. La prima fase di metastatizzazione si ha solitamente per via linfatica con l'invasione dei linfonodi regionali da cui le cellule

neoplastiche attraverso i tronchi linfatici efferenti ed il dotto toracico, possono passare nel circolo ematico. La metastatizzazione per via linfatica "in transit" è dovuta all'invasione, da parte di cellule neoplastiche, delle vie linfatiche superficiali a livello del derma e/o dell'ipoderma, cosiddetta per la proliferazione di noduli neoplastici cutanei e/o sottocutanei lungo il decorso dei linfatici del derma disposti nel segmento cutaneo compreso tra la lesione ed il linfonodo regionale. L'interessamento viscerale (polmone, fegato, cervello e più raramente apparato gastroenterico, milza e anche cuore) nelle fasi avanzate della disseminazione metastatica della malattia avviene per via ematogena.

La maggiore incidenza di progressioni si riscontra nei primi anni dall'exeresi del melanoma primitivo. La metastatizzazione tardiva (oltre i 10 anni dalla prima diagnosi) è un evento raro (2-3%). L'incidenza di metastasi viscerali "d'embliè" è maggiore per melanomi localizzati al dorso, capo-collo e arti superiori rispetto a quelli localizzati alla coscia/gamba, mentre pazienti con melanoma localizzato alla coscia/gamba presentano una maggiore incidenza di metastasi regionali come prima sede di progressione. Pertanto, mentre lo spessore di Breslow è correlato con l'incidenza di metastatizzazione, la sede del melanoma è predittiva della sede di prima metastasi (regionale o a distanza) ³².

Stadiazione e follow-up

La stadiazione da seguire è quella dell'"American Joint Committee on Cancer" (AJCC) pubblicata nel 2009 ³³. Rispetto alla versione del 2001 ³⁴ vengono mantenuti immutati i cut-off dello spessore di Breslow che individuano i differenti T-score (≤ 1 ; 1-2; 2-4; > 4 mm) e viene confermata l'ulcerazione come fattore prognostico indipendente in grado di modificare lo stadio. A differenza della precedente versione, il livello di Clark non determina più una modificazione del T, mentre è inserito il parametro delle mitosi limitatamente a melanomi di spessore ≤ 1 mm. Per quanto riguarda gli stadi più avanzati, viene confermata la necessità di effettuare la biopsia del linfonodo sentinella.

Classificazione Update AJCC

CLASSIFICAZIONE T		
T1	Breslow $\leq 1,0$ mm	a: senza ulcerazione e mitosi $< 1/\text{mm}^2$; b: con ulcerazione o mitosi $\geq 1/\text{mm}^2$
T2	Breslow 1,0-2,0 mm	a: senza ulcerazione; b: con ulcerazione
T3	Breslow 2,0-4,0 mm	a: senza ulcerazione; b: con ulcerazione
T4	Breslow $> 4,0$ mm	a: senza ulcerazione; b: con ulcerazione
CLASSIFICAZIONE N		
N1	1 linfonodo	a: micrometastasi ^a ; b: macrometastasi ^b
N2	2-3 linfonodi	a: micrometastasi ^a ; b: macrometastasi ^b c: metastasi "in transit"/satellitosis senza metastasi linfonodali
N3	> 4 linfonodi o metastasi linfonodali massive o combinazione di metastasi "in transit"/satellitosis/melanoma ulcerato con metastasi linfonodali	

(continua)

(segue)

CLASSIFICAZIONE M		
M1	Tessuti molli a distanza	LDH nella norma
M2	Metastasi polmonari	LDH nella norma
M3	Altre metastasi viscerali o ogni metastasi a distanza	LDH nella norma
		LDH elevato

^a Dopo biopsia del linfonodo sentinella o linfadenectomia elettiva; ^b Metastasi linfonodali clinicamente palpabili e confermate dopo linfadenectomia o metastasi linfonodali con superamento capsulare.

STADIAZIONE CLINICA				STADIAZIONE PATOLOGICA			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
				IIIA	T1-T4a	N1a/2a	M0
				IIIB	T1-T4b	N1a/2a	M0
					T1-T4a	N1b/2b	M0
					T1-T4a	N2c	M0
				IIC	T1-T4b	N1b/2b/2c	M0
					Ogni T	N3	
				IV	Ogni T	Ogni N	Ogni M

Per quanto riguarda invece il follow-up, sebbene siano state proposte numerose linee guida^{35, 36}, non esiste al momento consenso a livello internazionale sul protocollo di follow-up da adottare. A livello italiano sono state pubblicate le linee guida elaborate dal Gruppo Italiano di Dermatologia Oncologica (GIDO) e dal Gruppo Italiano Polidisciplinare sul Melanoma (GIPMe)³⁷.

Linee guida di follow-up GIDO/GIPMe

STADIO	ANNI DALLA DIAGNOSI	ESAME CLINICO ¹	ECOGRAFIA LINFONODALE ²	RADIOGRAFIA TORACE	ECOGRAFIA ADDOMINALE ³	TAC CRANIO ⁴	TAC TORACE ⁴	TAC ADDOME ⁴
"In situ"	0-10	Annuale	-	-	-	-	-	-
	> 10	Annuale	-	-	-	-	-	-
	0-5	Ogni 6 mesi	Annuale	-	-	-	-	-
IA (pT1a)	5-10	Annuale	-	-	-	-	-	-
	> 10	Annuale	-	-	-	-	-	-
	0-5	Ogni 6 mesi	Annuale	Annuale	Annuale	-	-	-
IB (pT1b; pT2a)	5-10	Ogni 6-12 mesi	Annuale	-	-	-	-	-
	> 10	Annuale	-	-	-	-	-	-
	0-5	Ogni 4 mesi	Annuale	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]
IIA (pT2b; pT3a)	5-10	Ogni 6 mesi	Annuale	Annuale	Annuale	-	-	-
	> 10	Annuale	-	-	-	-	-	-
	0-5	Ogni 4 mesi	Annuale	Annuale [§]	Annuale [§]	Annuale [§]	Annuale [§]	Annuale [§]
IIB-IIIC (pT3b; pT4a-b)	5-10	Ogni 6 mesi	Annuale	Annuale	Annuale	-	-	-
	> 10	Annuale	-	-	-	-	-	-
	0-5	Ogni 4 mesi	Annuale	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]	Ogni 24 mesi [§]

¹ Per l'individuazione di recidive locali e/o intrasiti, adenopatie clinicamente sospette, e lesioni pigmentarie cutanee atipiche o in sospetta evoluzione; ² Non solo dei linfonodi regionali ma anche in presenza di adenopatie clinicamente sospette in altre sedi, possibilmente da completare con le immagini in color-doppler; ³ Sia superiore sia inferiore indipendentemente dalla sede e spessore del melanoma primitivo; ⁴ Sempre con mezzo di contrasto. Può essere limitata alla sola TC addominale per melanomi dell'arto inferiore; # Può non essere effettuata in pazienti con melanoma molto sottile (esempio: < 0,5 mm) o in quei pazienti in cui il rilievo clinico da solo sia sufficiente ad escludere la presenza di un coinvolgimento linfonodale; [§] Ecografia addominale/radiografia torace alternata con la TC.

GESTIONE TERAPEUTICA

Chirurgia della lesione primaria e delle metastasi linfonodali*

La terapia di prima scelta per il melanoma cutaneo è la rimozione chirurgica del tumore primario³⁶. In presenza di una lesione pigmentata, sospetta per melanoma l'approccio terapeutico chirurgico consiste in due fasi: la prima fase comprende l'escissione conservativa con margine perilesionale non oltre i 5 mm. Margini maggiori sono sconsigliati in questa fase per poter permettere l'esame del linfonodo sentinella. L'esecuzione di una biopsia incisionale è sconsigliata, escluso per lesioni di ampie dimensioni o per lesioni sospette localizzate in sede critiche.

La seconda fase chirurgica, a seguito della conferma diagnostica istopatologica, consiste nell'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella (in presenza dei parametri istologici evidenziati nel prossimo paragrafo) ed in un'ampia radicalizzazione i cui margini di resezione dipendono dallo spessore della lesione sec. Breslow (Raccomandazione A, Livello di evidenza I). È raccomandata l'esecuzione dell'intervento di "allargamento" o radicalizzazione entro i 30 giorni dal primo intervento. L'escissione chirurgica del tumore primario deve essere estesa fino alla fascia muscolare che di solito resta in sede. In caso di melanoma istologicamente accertato la condotta chirurgica dei margini di resezione è la seguente^{38, 39}:

- 0,5 cm per melanoma "in situ"; non è richiesta una radicalizzazione se l'exeresi biptica è stata condotta ad almeno 3-5 mm;
- 1 cm per melanoma di spessore non superiore a 2 mm;
- 2 cm per il melanoma di spessore compreso tra 2,01 e 4 mm;
- 3 cm per il melanoma di spessore superiore a 4,01 mm.

La ricerca del linfonodo sentinella rappresenta un elemento di stadiazione fondamentale (Raccomandazione A, Livello di evidenza I). I criteri d'inclusione nella ricerca del linfonodo sentinella sono:

- spessore di Breslow ≥ 1 mm;
- ulcerazione indipendentemente dallo spessore secondo Breslow;
- numero di mitosi $\geq 1/\text{mm}^2$, indipendentemente dallo spessore di Breslow.

La presenza di regressione non incide sulla percentuale di positività del linfonodo sentinella⁴⁰ per cui in presenza di tale parametro, la valutazione deve essere effettuata sul singolo paziente.

La tecnica della biopsia del linfonodo "sentinella"⁴¹ è basata sull'ipotesi che microemboli neoplastici possano diffondere lungo i vasi linfatici fino al linfonodo drenante più vicino alla sede del melanoma primitivo, e consiste nel mappaggio intraoperatorio con un colorante blu vitale (patent blue V o isosulfan blue) e con tracciante radioattivo (Tc 99 metastabile emettente raggi gamma) per identificare il primo linfonodo che drena l'area cutanea in cui è insorto il melanoma o il linfonodo rappresentativo entro una stazione linfonodale che è a maggiore rischio di contenere cellule di melanoma (cosiddetto linfonodo "sentinella"). Il linfonodo sen-

* Per quanto riguarda le raccomandazioni ed i livelli di evidenza, è stato utilizzato il metodo elaborato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria) ed adottato dal Piano Nazionale Linee Guida. PNLG – Piano Nazionale Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali 2002 (Appendice 1).

tinella è quindi rimosso chirurgicamente e, in caso di riscontro di cellule neoplastiche al suo interno, si procede alla dissezione radicale della stazione linfonodale relativa. L'iniezione del tracciante radioattivo viene effettuata o prima dell'asportazione del melanoma primitivo o dopo la sua escissione chirurgica con margini di exeresi molto stretti (in quest'ultimo caso è necessario radicalizzare l'intervento in un secondo tempo).

Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi ai linfonodi regionali viene praticata la dissezione radicale linfonodale nei casi di positività del linfonodo sentinella o in pazienti con diagnosi accertata di metastasi linfonodali⁴².

Terapia adiuvante

L'unico farmaco per cui finora è stata documentata una potenziale efficacia è l'interferon-alfa (IFN). Sono stati utilizzati schemi a differenti dosi di IFN in pazienti con melanoma primitivo o metastasi regionali.

Risultati dei principali studi randomizzati di terapia adiuvante nel melanoma con interferone

DOSI	STUDIO	SCHEMA TERAPEUTICO	N. CASI	STADIO	RISULTATI	
					DFS	OS
Molto basse	EORTC 18871	IFN 1 MU/qod sc per 1 anno vs. IFN 0-2 mg/qod sc per 1 anno vs. no terapia	83	T3-T4; N+	No	No
Basse	WHO 16	IFN 3 MU/d sc per 3/sett. x 1 anno	444	N+	No	No
Basse	DeCOG (Germania)	IFN 3 MU/d sc per 3/sett. x 2 anni vs. dacarbazina + IFN vs. osservazione	441	N+	Sì	Sì
Basse	Grob et al. (Francia)	IFN 3 MU sc per 3/sett. per 18 mesi vs. no terapia	489	> 1,5 mm, N0	Sì	Sì
Basse	Pehamberger (Austria)	IFN 3 MU sc/die per 3 sett. poi 3 MU sc per 3/sett. per 12 mesi vs. no terapia	311	> 1,5 mm, N0	Sì	NV
Intermedie	EORTC 18952	IFN 10 MU sc 5 g/sett. per 1 mo, poi 10 MU sc per 3/sett. per 1 anno vs. 5 MU sc per 3/sett. per 2 anni; vs. no terapia	1388	T4, N+	No	No
Alte	NCCTG 837052	IFN 20 MU/m ² im per 3/sett. per 3 mesi	262	T3-T4; N+	No	No
Alte	ECOG 1684	IFN 20 MU/m ² /d ev per 1 mese poi 10 MU/m ² sc per 3/sett. x 11 mesi	287	T4, N+	Sì	Sì
Alte	ECOG 1690	IFN 20 MU/m ² /d ev per 1 mese poi 10 MU/m ² sc per 3/sett. per 11 mesi vs. 3 MU sc per 3/sett. x 2 anni vs. no terapia	608	T4, N+	Sì	No
Alte	ECOG 1694	IFN 20 MU/m ² /d ev per 1 mese poi 10 MU/m ² sc per 3/sett. per 11 mesi vs. vaccino con GM2	774	T4, N+	Sì	Sì
PEG-IFN	EORTC 18991	6 mcg/kg/sett. per 3 sett. (induzione) poi 3 mcg/kg/sett. (mantenimento) per 5 anni	1256	N+	Sì	No

DFS: Disease-free survival; OS: Overall survival.

Per quanto riguarda il melanoma “node-negative”, è stato evidenziato un beneficio sull’intervallo libero da malattia solo per quanto riguarda l’IFN a basse dosi in due studi randomizzati^{43, 44}, uno solo dei quali confermava un miglioramento anche per la sopravvivenza. Entrambi gli studi, tuttavia, risalgono al 1998, non sono stati più confermati ed inoltre non prevedevano ancora l’impiego del linfonodo sentinella.

Per quanto concerne, invece, il trattamento adiuvante dei pazienti con malattia metastatica regionale, i dati più consistenti riguardano l’uso di IFN ad alte dosi. Per l’impiego di IFN a basse dosi, il trial WHO16 non ha dimostrato un significativo incremento né della sopravvivenza né dell’intervallo libero da malattia⁴⁵. Al contrario, i risultati recentemente riportati dal gruppo tedesco su 441 pazienti in stadio III randomizzati a ricevere IFN basse dosi vs. dacarbazina + IFN vs. osservazione hanno evidenziato un beneficio in termini sia di sopravvivenza sia di intervallo libero da malattia nel gruppo di pazienti trattati con solo IFN rispetto agli altri⁴⁶.

I risultati riportati da Kirkwood et al.⁴⁷, confermati in due studi successivi^{48, 49} hanno documentato un vantaggio prognostico mediante impiego di IFN ad alte dosi (20 MU/m² endovena per 5 giorni alla settimana per 4 settimane, poi 10 MU/m² per via sottocutanea 3 volte alla settimana per 48 settimane). Il tasso di sopravvivenza era del 37% nel gruppo di controllo e del 46% nel gruppo trattato. Nonostante la severa tossicità sistemica (il 67% dei pazienti ha sviluppato una tossicità di grado III), la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato l’impiego di IFN ad alte dosi come trattamento adiuvante post-chirurgico. In Italia, l’impiego di IFN ad alte dosi è autorizzato come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico ad alto rischio di recidiva sistemica, alle dosi previste dal protocollo di Kirkwood. Il trial randomizzato Intergroup E1690/S9111/C9190 confrontava l’attività clinica di IFN alte dosi vs. basse dosi classico vs. osservazione⁴⁸. I risultati confermano un beneficio, in termini di intervallo libero da malattia, in pazienti trattati con IFN ad alte dosi, rispetto alla sola osservazione clinica, mentre non documentano alcun vantaggio prognostico per l’IFN a basse dosi rispetto all’osservazione.

Globalmente, i dati presenti in letteratura sono tutt’altro che conclusivi. Due recenti studi di meta-analisi^{50, 51} hanno evidenziato come l’IFN ad alte dosi presenti un significativo impatto sul decorso clinico del melanoma stadio III, maggiore rispetto alle basse dosi. Il beneficio è sicuramente in termini di intervallo libero da malattia. La meta-analisi più recente⁵¹ evidenzia anche un trend di beneficio sulla sopravvivenza globale. Il livello di raccomandazione è pertanto A. Non sono disponibili attualmente dati che stratifichino l’attività dell’IFN in base alla stadiazione AJCC (micro- vs. macromet) e non ci sono dati che documentino un vantaggio prognostico specifico per i pazienti con solo linfonodo sentinella positivo e successiva dissezione negativa. Al momento, pertanto, si ritiene che la decisione se effettuare o meno terapia con IFN alte dosi debba essere presa in base a età, comorbidità e dopo colloquio con il paziente; i pazienti con solo linfonodo sentinella metastatico devono essere indicativamente sottoposti a solo follow-up clinico-strumentale.

Terapia delle metastasi cutanee

Lo sviluppo di metastasi cutanee è un evento frequente nell’evoluzione del melanoma (circa 20% dei casi)⁵². Sono sempre necessarie procedure di stadiazione per escludere metastasi linfonodali o viscerali.

La prima opzione da considerare è sempre l'approccio chirurgico. In presenza di lesioni singole o localizzate, l'escissione chirurgica è il trattamento di prima scelta (Raccomandazione A, Livello di evidenza III). In sostituzione alle procedure chirurgiche complesse si può ricorrere alla radioterapia nel trattamento di lesioni localmente avanzate, a scopo palliativo essendo il melanoma relativamente radio-resistente; tuttavia non esistono studi dedicati specificamente a tale problematica, per cui la procedura è da consigliare esclusivamente in un ambito palliativo. In presenza di localizzazioni cutanee multiple ma limitate ad un singolo arto (preferibilmente l'arto inferiore), il trattamento di scelta è la perfusione isolata d'arto (ILP). È una tecnica che permette il raggiungimento di concentrazioni di chemioterapico nell'arto interessato 15-25 volte maggiori rispetto a quelle ottenute con la somministrazione sistemica, con ridotti effetti collaterali. L'arto viene isolato dal circolo mediante clampaggio chirurgico e incannulamento dei maggiori vasi arteriosi e venosi con successiva connessione a un circuito di circolazione extracorporea con ossigenatore. Dopo l'isolamento, i chemioterapici vengono iniettati nel circuito di perfusione (generalmente si utilizza melphalan). Miglioramenti della risposta terapeutica sono stati apportati con l'introduzione di alcune modifiche come l'ipertermia, l'ipossia e la sostituzione dei chemioterapici con immunomodulanti quali il "tumor necrosis factor" (TNF). L'ipertermia, che si ottiene con l'impiego di cuscini riscaldati (perfusione ipertermica antitumorale, PIA), migliora l'assorbimento locale del chemioterapico da parte delle cellule tumorali. La temperatura raggiunta è di circa 41°C e viene mantenuta per un'ora. Tuttavia l'aumento della temperatura comporta anche un incremento del rischio di tossicità locale. Una recente review⁵⁴ ha evidenziato tassi di risposta completa variabili dal 40 fino all'82%. L'aggiunta del TNF al melphalan può indurre un potenziale incremento dei tassi di risposta. Nonostante l'assenza di studi randomizzati che ne confermino l'attività clinica, la perfusione isolata d'arto è la procedura di scelta in presenza di metastasi loco-regionali localizzate ad un arto (Raccomandazione A, Livello di prova III).

Al contrario, la chemioterapia sistemica (monochemio-, polichemio-, chemioterapia + immunoterapia) ha mostrato una scarsa attività clinica, con tassi di risposta non superiori al 20-30%, bassa durata delle risposte e presenza di effetti collaterali anche rilevanti⁵³. Tale procedura è pertanto da considerare solo se le restanti opzioni non siano percorribili (Raccomandazione B, Livello di prova IV).

Recentemente per il trattamento di lesioni neoplastiche cutanee è stato proposto l'utilizzo della elettrochemioterapia (ECT), che combina elettroporazione e chemioterapia e permette di aumentare l'azione di farmaci citotossici che normalmente non attraversano con facilità la membrana cellulare. Sono stati testati diversi chemioterapici, ma è stato osservato un aumento dell'efficacia citotossica per la bleomicina e il cisplatino. Lo studio ESOPE (*European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy*), ha riportato una risposta globale pari all'80,6% con una percentuale di risposte complete pari al 66,3%⁵⁵. Dati italiani⁵⁶ riportano una percentuale di risposte globale pari al 93% dei pazienti sottoposti ad un primo ciclo di ECT, in particolare con una percentuale di risposte complete pari al 50%. L'ECT è un trattamento locale delle metastasi cutanee; inoltre, uno dei limiti più rilevanti è costituito dalla riduzione dell'attività clinica su lesioni di maggiori dimensioni. Trova la sua indicazione nei casi non responsivi o recidivati dopo ILP, o in presenza di localizzazioni cutanee al tronco, capo collo, o disseminate; infine, deve essere considerata nei pazienti che presentano comorbidità tali per cui l'ILP non possa essere effettuata (Raccomandazione B, Livello V).

Terapia del melanoma metastatico in fase avanzata

In presenza di malattia metastatica disseminata, la prognosi è infausta, con una sopravvivenza mediana di 6-8 mesi ed un tasso di sopravvivenza a 5 anni pari al 6-10%.

La possibilità di effettuare una resezione completa chirurgica rappresenta l'unico fattore in grado di modificare la sopravvivenza dei pazienti con melanoma metastatico (Raccomandazione A, Livello V) ⁵⁷⁻⁶⁰. Pertanto un'accurata stadiazione preliminare al trattamento per la determinazione dell'estensione di malattia è di importanza fondamentale per selezionare i pazienti da sottoporre a terapia chirurgica. In pazienti accuratamente selezionati sottoposti a metastasectomia è possibile ottenere un miglioramento della prognosi, con sopravvivenza a cinque anni del 20% e mediana di sopravvivenza compresa tra 8 e 20 mesi. Tre sono i fattori considerabili significativi, in ordine di importanza, per prevedere l'esito dell'intervento: la resezione completa del tumore, l'intervallo libero dal trattamento della lesione primitiva ed il numero di lesioni metastatiche. Data la scarsa responsività ad altre forme di terapia è fondamentale ottenere una resezione con margini negativi.

L'impiego di farmaci chemioterapici per via sistemica rappresenta il trattamento di scelta in pazienti affetti da melanoma metastatico in fase avanzata, con localizzazioni viscerali, non trattabili chirurgicamente (stadio IV secondo la classificazione AJCC). I risultati di tali trattamenti sono purtroppo a tutt'oggi ancora di gran lunga insoddisfacenti. Le principali opzioni terapeutiche includono l'impiego di agenti chemioterapici e di modulatori della risposta biologica, quali l'IFN e l'interleuchina (IL)-2, anche in associazione in protocolli polichemioterapici o (poli)chemio-immunoterapici.

Percentuali di risposta e durata della risposta nel trattamento del melanoma metastatico in fase avanzata

REGIME TERAPEUTICO	TASSO DI RISPOSTA (%)	SOPRAVV. (MESI)
Monochemioterapia		
Dacarbazina	5,3-28,6%	4-7,2
Temozolomide	13,5-21%	5,5-7,7
Fotemustine	7,4-24,2%	7,3
Polichemioterapia		
BOLD (bleomicina, vincristina, lomustine, dacarbazina)	4-40%	6-7,5
BCDT (cisplatino, dacarbazina, carmustine, tamoxifene)	18,5-47%	6,8-10
CVD (cisplatino, vindesina, dacarbazina)	24-45%	8,7-12
Chemioimmunoterapia		
IFN + chemioterapia	17-50%	7,1-14,5
IL-2 + chemioterapia	16-42%	8-11
IFN + IL-2 + monochemioterapia	16-54%	9-11,5
IFN + IL-2 + polichemioterapia	17-60%	5-15,8

Numerosi protocolli terapeutici sono stati analizzati nel tentativo di aumentare l'attività clinica rispetto alla monochemioterapia e modificare la storia naturale della malattia⁶¹⁻⁶⁵. L'impiego di protocolli polichemioterapici non è risultato associato ad un significativo incremento della sopravvivenza rispetto alla sola dacarbazina. Per quanto riguarda i tassi di risposta, le percentuali ottenute con la dacarbazina (fino al 60%) sono solo lievemente inferiori, se non sovrapponibili, a quelle riscontrate con l'utilizzo di protocolli polichemioterapici, gravati tuttavia da una tossicità sistemica nettamente maggiore. L'impiego dell'IFN in associazione alla chemioterapia ha mostrato un incremento dei tassi di risposta e della sopravvivenza solo in uno studio. In altri analoghi studi, tale superiorità non è stata purtroppo confermata. Gli incoraggianti risultati ottenuti in studi di fase II con schemi integrati o sequenziali di chemioimmunoterapia, per lo più con cisplatino, IL-2 e IFN, non sono stati confermati in studi randomizzati. Infatti, sebbene protocolli chemioimmunoterapici possano determinare un incremento delle percentuali di risposta (dal 22,9 fino al 48%) rispetto alla polichemioterapia, tale incremento non si traduce in un parallelo aumento della sopravvivenza, che rimane inferiore ad 1 anno. Infatti, su un totale di 41 trial randomizzati, sebbene la chemioimmunoterapia risulti associata a maggiori tassi di risposta, la sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con protocolli chemioimmunoterapici è risultata solo lievemente incrementata (10 mesi) rispetto a quella di pazienti trattati con polichemioterapia (8,2 mesi) o monochemioterapia (7,5 mesi). Una recente metanalisi⁶¹, che ha analizzato 11 studi randomizzati che confrontavano l'attività clinica di chemio- vs. chemioimmunoterapia, ha evidenziato un beneficio per la chemioimmunoterapia in termini di tassi di risposta (27,9 vs. 18,6%), mentre non riscontrava modificazioni per quanto riguarda la sopravvivenza.

Esiste pertanto una forte esigenza clinica di sviluppare nuove terapie: a questo proposito un'alternativa immunomediata è rappresentata dal blocco del CTLA4 (CD 152), una molecola espressa sulla superficie dei linfociti T che ne regola l'attivazione. L'attività clinica è mediata dal blocco della tolleranza e dall'induzione di autoimmunità. L'anticorpo monoclonale MDX-010 (Ipilimumab) è un'immunoglobulina interamente umana IgG 1k specifica per l'antigene CTLA4 che ha dimostrato attività clinica nel trattamento di neoplasie metastatiche ed in particolare del melanoma in diversi studi di fase II⁶⁶⁻⁶⁸. Ipilimumab si è dimostrato efficace anche in combinazione con altri farmaci ed in particolare con i vaccini^{69,70}. Recentemente risultati positivi sono emersi da uno studio di fase III⁷¹ in cui 676 pazienti sono stati randomizzati e trattati con un vaccino peptide gp 100, Ipilimumab o una combinazione dei due. La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con Ipilimumab è risultata significativamente superiore a quella del gruppo trattato con il vaccino (10,1 vs. 6,4 mesi, $p < 0,001$). I principali effetti collaterali sono immuno-mediati ed consistono in diarrea (9%), colite (6%) iperpiressia e rash cutaneo (2% ognuno). Al momento il suo utilizzo terapeutico in Italia è consentito solo su base compassionevole.

Bibliografia

- 1 Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al, editors. *Cancer incidence in five continents*. Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC 2007 [Libro].

- 2 Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. *Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma*. Arch Dermatol 2010;146:265-72 [Studio epidemiologico].
- 3 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi*. Eur J Cancer 2005;41:28-44 [Meta-analisi].
- 4 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors*. Eur J Cancer 2005;41:2040-59 [Meta-analisi].
- 5 Fargnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, et al. *Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study*. Melanoma Res 2004;14:151-7 [Studio caso-controllo].
- 6 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure*. Eur J Cancer 2005;41:45-60 [Meta-analisi].
- 7 Caini S, Gandini S, Sera F, et al. *Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant*. Eur J Cancer 2009;45:3054-63 [Meta-analisi].
- 8 Fargnoli MC, Argenziano G, Zalaudek I, Peris K. *High- and low-penetrance cutaneous melanoma susceptibility genes*. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:657-70 [Review].
- 9 Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. *High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL)*. Cancer Res 2006;66:9818-28 [Studio multicentrico genetico sul melanoma familiare].
- 10 Raimondi S, Sera F, Gandini S, et al. *MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis*. Int J Cancer 2008;122:2753-60 [Meta-analisi].
- 11 Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, et al. *Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma*. J Am Acad Dermatol 2009;61:677.e1-14 [Review].
- 12 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. *Distinct sets of genetic alterations in melanoma*. N Engl J Med 2005;353:2135-47 [Studio genetico].
- 13 Meyle KD, Guldborg P. *Genetic risk factors for melanoma*. Hum Genet 2009;126:499-510 [Review].
- 14 Urso C, Giannotti V, Reali M, et al. *Spatial association of melanocytic naevus and melanoma*. Melanoma Res 1991;1:245-9 [Studio clinico-istopatologico].
- 15 Savoia P, Quaglino P, Verrone A, et al. *Multiple primary melanomas: analysis of 49 cases*. Melanoma Res 1998;8:361-6 [Studio clinico-istopatologico ed epidemiologico].
- 16 Iversen K, Robins RE. *Mucosal malignant melanomas*. Am J Surg 1980;139:660-4 [Studio retrospettivo e Review].
- 17 Savoia P, Fava P, Osella-Abate S, et al. *Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the Turin Melanoma Centre*. Melanoma Res 2010;20:227-32 [Studio retrospettivo].
- 18 Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. *Diagnostic accuracy of dermoscopy*. Lancet Oncol 2002;3:159-65 [Review].
- 19 Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, et al. *Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001*. Br J Dermatol 2004;150:687-92 [Studio retrospettivo].
- 20 Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, et al. *Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study*. J Am Acad Dermatol 2004; 50:683-9 [Studio randomizzato].

- 21 Carli P, Ghigliotti G, Gnone M, et al. *Baseline factors influencing decisions on digital follow-up of melanocytic lesions in daily practice: an Italian multicenter survey*. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:256-62 [Studio multicentrico].
- 22 Bowling J, Argenziano G, Azenha A, et al. *Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society*. *Dermatology* 2007;214:3-5 [Linee Guida].
- 23 Menzies SW, Kreuzsch J, Byth K, et al. *Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma*. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1120-7 [Studio multicentrico].
- 24 Braun RP, Rabinovitz H, Tzu JE, Marghoob AA. *Dermoscopy research – an update*. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:165-71 [Review].
- 25 Rajpara SM, Botello AP, Townend J, et al. *Systematic review of dermoscopy and digital dermoscopy/ artificial intelligence for the diagnosis of melanoma*. *Br J Dermatol* 2009;161:591-604 [Review].
- 26 Argenziano G, Kittler H, Ferrara G, et al. *Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study*. *Br J Dermatol* 2010;162:267-73 [Studio multicentrico retrospettivo].
- 27 McGovern VJ, Cochran AJ, Van der Esch EP, et al. *The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration. A revision of the 1972 Sydney classification*. *Pathology* 1986;18:12-21 [Consensus Report].
- 28 Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, et al. *A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma*. *Hum Pathol* 1984;15:1147-65 [Studio su istopatologia e comportamento biologico del melanoma].
- 29 Reed RJ. *The histological variance of malignant melanoma: the interrelationship of histological subtype, neoplastic progression and biological behaviour*. *Hum Pathol* 1985;17:301-12 [Studio su istopatologia e comportamento biologico del melanoma].
- 30 Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, et al. *Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma*. *J Surg Oncol* 1998;67:228-33 [Analisi clinico-prognostica].
- 31 Meier F, Will S, Ellwanger U, et al. *Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma*. *Br J Dermatol* 2002;147:62-70 [Analisi dei fattori di rischio nel melanoma metastatico].
- 32 Bernengo MG, Quaglino P, Cappello N, et al. *Time course and pattern of relapse in stage III primary cutaneous melanoma: a multivariate analysis of disease-free survival in 3174 patients followed-up at the Turin Melanoma Centre from 1975 to 2004*. *G It Dermatol Venereol* 2005;140:191-200 [Studio di coorte].
- 33 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. *J Clin Oncol* 2009;20:6199-206 [Revisione della classificazione e stadiazione del melanoma].
- 34 Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, et al. *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48 [Revisione della classificazione e stadiazione del melanoma].
- 35 Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. *Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma*. *Lancet Oncol* 2005;6:608-21 [Linee Guida].
- 36 Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. *Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline*. *Eur J Cancer* 2010;46:270-83 [Linee Guida].
- 37 Quaglino P, Borgognoni L, Bottoni U, et al. *Italian guidelines for staging and follow-up of stage III cutaneous melanoma patients*. *G It Dermatol Venereol* 2007;142:41-7 [Linee Guida].

- 38 Lens MB, Nathan P, Bataille V. *Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma: updated pooled analysis of randomised controlled trials*. Arch Surg 2007;142:885-91 [Meta-analisi].
- 39 Urist MM, Balch CM, Soong S, et al. *The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma*. Cancer 1985;55:1398-402 [Analisi di fattori prognostici].
- 40 Kramkimel N, Maubec E, Boitier F, et al. *La regression tumorale n'est pas un facteur de risque d'atteinte du ganglion sentinelle dans les melanomes fins (indice de Breslow < or = 1 mm). (Breslow thickness < or = 1 mm)*. Ann Dermatol Venereol 2010;137:276-80 [Valutazione del ruolo prognostico della regressione istologica].
- 41 Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg 1992;127:392-9 [Descrizione della procedura della biopsia del linfonco sentinella].
- 42 Serpell JW, Carne PWG, Bailey M. *Radical lymph node dissection for melanoma*. ANZ J Surg 2003;73:293-9 [Studio retrospettivo su effetti della linfadenectomia radicale].
- 43 Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. *Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma*. Lancet 1998;351:1905-10 [Studio randomizzato].
- 44 Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. *Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group*. J Clin Oncol 1998;16:1425-9 [Studio randomizzato].
- 45 Cascinelli N. *Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN- α -2a in melanoma patients with regional nodal metastases*. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:410 [Studio randomizzato].
- 46 Garbe C, Radny P, Linse R, et al. *Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis*. Ann Oncol 2008;19:1195-201 [Studio randomizzato].
- 47 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1684*. J Clin Oncol 1996;14:7-17 [Studio randomizzato].
- 48 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. *High- and low-dose Interferon Alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of Intergroup trial E1690/S9111/C9190*. J Clin Oncol 2000; 18: 2444-58 [Studio randomizzato].
- 49 Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. *High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIb-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801*. J Clin Oncol 2001;19:2370-80 [Studio randomizzato].
- 50 Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. *Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials*. Cancer Treat Rev 2003;29:241-52 [Meta-analisi].
- 51 Verma S, Quirt I, McCreedy D, et al. *Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma*. Cancer 2006;106:1431-42 [Meta-analisi].
- 52 Savoia P, Fava P, Nardò T, et al. *Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey*. Melanoma Res 2009;19:c321-6 [Analisi clinico-prognostica].
- 53 Garbe C, Eigentler TK. *Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006*. Melanoma Res 2007;17:17-27 [Review].

- 54 Grünhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN, et al. *Isolated limb perfusion for melanoma patients-a review of its indications and the role of tumour necrosis factor-alpha*. Eur J Surg Oncol 2006;32:371-80 [Review].
- 55 Marty M, Sersa G, Garbay JR, et al. *Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study*. Eur J Cancer Suppl 2006;4:3-13 [Studio prospettico multicentrico].
- 56 Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S, et al. *Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases*. Ann Surg Oncol 2008;15:2215-22 [Studio prospettico].
- 57 Young SE, Martinez SR, Essner R. *The role of surgery in treatment of stage IV melanoma*. J Surg Oncol 2006;94:344-51 [Review].
- 58 Neuman HB, Patel A, Hanlon C, et al. *Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival*. Ann Surg Oncol 2007;14:2847-53 [Studio di coorte].
- 59 Mosca PJ, Teicher E, Nair SP, Pockaj BA. *Can surgeons improve survival in stage IV melanoma?* J Surg Oncol 2008;97:462-8 [Review].
- 60 Ollila DW. *Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma*. Lancet Oncol 2006;7:919-24 [Review].
- 61 Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, et al. *Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials*. Lancet Oncol 2003;4:748-59 [Meta-analisi].
- 62 Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, et al. *Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients*. J Clin Oncol 2007;25:5426-34 [Meta-analisi].
- 63 Nashan D, Muller ML, Graber S, et al. *Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:1305-18 [Review].
- 64 Lui P, Cashin R, Machado M, et al. *Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials*. Cancer Treat Rev 2007;33:665-80 [Meta-analisi].
- 65 Hamm C, Verma S, Petrella T, et al. *Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review*. Cancer Treat Rev 2008;34:145-56 [Meta-analisi].
- 66 Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. *A randomized, double-blind, placebocontrolled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma*. Clin Cancer Res 2009;15:5591-8.
- 67 Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. *Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study*. Lancet Oncol 2010;11:155-64.
- 68 O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. *Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with previously treated, advanced melanoma: a multicenter, single-arm phase II study*. Ann Oncol 2010 February 10 (Epub ahead of print).
- 69 Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. *Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*. J Clin Oncol 2005;23: 6043-53.
- 70 Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. *Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade*. Clin Cancer Res 2007;13:6681-8.
- 71 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. *Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma*. N Engl J Med. 2010 June 14 [Epub ahead of print].

Appendice 1

PNLG – Piano Nazionale Linee Guida. *Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica.* Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali 2002.

Livelli di prova

- I = Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II = Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III = Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV = Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V = Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo
- VI = Prove basate sull'opinione di esperti o comitati di esperti

Forza della raccomandazione

- A = L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- B = Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C = Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D = L'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E = Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Infezioni batteriche e micotiche della cute e degli annessi cutanei

E.M. Difonzo, M. Papini

INFEZIONI BATTERICHE

Definizione ed aspetti generali

Le infezioni batteriche della cute e degli annessi cutanei (*skin and skin-structure infections – SSSI*), denominate anche *skin and soft tissue infections*, costituiscono un gruppo di patologie di frequente osservazione e che possono presentarsi con caratteristiche diverse per quanto riguarda l'agente eziologico responsabile, gli aspetti clinici, la gravità, l'evoluzione e la prognosi.

Classificazione

La classificazione delle SSSI può essere basata su criteri diversi, quali la sede anatomica interessata (*cutanee superficiali, cutanee profonde, annessiali*), gli aspetti epidemiologici (*comunitarie, nosocomiali, sporadiche*), gli aspetti clinici (*classificazione di Eron, classificazione di Di Nubile*)^{1,2}. L'*Infectious Diseases Society of America* nell'elaborazione delle proprie linee guida ha utilizzato criteri classificativi misti³, distinguendo:

- infezioni non necrotizzanti → *impetigine, erisipela, cellulite, ascesso*;
- infezioni necrotizzanti → *fascite necrotizzante, miosite streptococcica, piomiosite, cellulite necrotizzante, gangrena di Fournier, mionecrosi da Clostridium*;
- infezioni da morso di animale o umano;
- infezioni del sito chirurgico;
- infezioni nell'ospite immunocompromesso.

In base alle raccomandazioni della *Food and Drug Administration* (FDA)⁴, le SSSI di più stretta pertinenza dermatologica possono essere distinte in:

- non complicate (USSSI): *impetigine, ectima, erisipela, ascesso semplice, follicolite, foruncolo*;

- complicate (CSSSI), forme che coinvolgono strutture profonde e/o si associano a comorbidità importanti e/o ad immunodepressione: fascite necrotizzante, ascessi maggiori, ascesso perianale, ulcere infette, ferite e ustioni infette, infezioni del piede diabetico, infezioni da morso animale o umano.

Epidemiologia, eziologia e fisiopatologia

Le SSSI sono infezioni molto comuni. Negli USA, sono responsabili del 10% di tutti i ricoveri ospedalieri e costituiscono la più frequente indicazione per la prescrizione di antibiotici endovena; la frequenza delle SSSI osservate presso i dipartimenti d'emergenza è triplicata nell'ultimo decennio, con un impatto economico per visite mediche e prescrizioni farmaceutiche estremamente elevato ⁵.

Le SSSI non complicate sono causate quasi sempre da *Staphylococcus aureus* o da *Streptococcus pyogenes* e si presentano generalmente come infezione monomicrobica. Negli ultimi anni si sono ampiamente diffusi ceppi di stafilococco meticillino-resistenti (MRSA), che colpiscono soprattutto pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero (HA-MRSA) o soggetti che vivono in comunità (CA-MRSA); la gestione terapeutica delle infezioni causate da tali batteri è divenuta complessa anche per le infezioni abitualmente non complicate. Le SSSI complicate si caratterizzano, invece, per la frequente eziologia polimicrobica e per la netta prevalenza, tra gli agenti causali, di Gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*) e di anaerobi (*Prevotella*, *Bacteroides*; *Peptostreptococcus spp.*). La flora di provenienza enterica è particolarmente frequente nelle infezioni che coinvolgono la metà inferiore del corpo ⁴.

Diagnosi

Le SSSI possono simulare altre malattie cutanee. Considerando la contagiosità delle infezioni batteriche, l'elevata morbilità, la potenziale mortalità delle forme complicate e il peso economico per il loro trattamento, è necessaria una diagnosi precoce ed accurata.

Criteri diagnostici

Criteri clinici

1. Dati anamnestici: devono includere:
 - anamnesi familiare, personale fisiologica e patologica completa, con particolare riguardo a: i) precedenti traumi o interventi chirurgici; ii) condizioni di immunodepressione, presenza di endocrinopatie, in particolare diabete, di malattie epatiche e renali, di neoplasie; iii) altre malattie cutanee, in particolare atopia o sensibilizzazioni da contatto, psoriasi; iv) trattamenti sistemici;
 - precedenti infezioni batteriche;
 - durata dell'infezione;
 - terapia in atto, topica o sistemica;
 - rischio professionale, rischio ambientale (soprattutto per infezioni da MRSA) o per attività ricreative;
 - allergie a farmaci.

2. Esame clinico: deve includere:
 - esame obiettivo generale;
 - localizzazione ed estensione delle lesioni cutanee;
 - semeiotica delle lesioni: eritema, edema, vescicole, pustole, erosioni, papule, noduli, croste, escoriazioni, presenza e tipo di essudato, presenza di raccolta ascessuale.
3. Reperti associati.

Quadri clinici

Impetigine	Infezione cutanea superficiale che colpisce più spesso soggetti in età pediatrica (1-3% dei bambini), ma anche adulti immunocompromessi (trapiantati, diabetici, uremici, HIV-positivi). Causata soprattutto da <i>S. aureus</i> e meno frequentemente da <i>S. pyogenes</i> ; entrambe le specie producono varie esotossine e coagulasi che contribuiscono alla realizzazione del quadro clinico. Si distinguono due tipi di impetigine: non bollosa e bollosa. La prima è la più frequente e si presenta più spesso al volto (zone peri-orificali) e agli arti con vescicole e pustole su base eritematosa; la rottura delle vescico-pustole dà luogo ad erosioni sierogementi e alle tipiche croste giallobrunastre, friabili, di aspetto mielicerico. L'eziologia è legata a <i>S. aureus</i> nel 50-60% dei casi e ad una combinazione di <i>S. aureus</i> e <i>S. pyogenes</i> nel 20-45% ⁶ . La forma bollosa, causata quasi sempre da <i>S. aureus</i> , si presenta con bolle flaccide, a tetto sottile e contenuto sieropurulento. Le lesioni possono insorgere su cute sana o impiantarsi su soluzioni di continuo o dermatiti preesistenti. Prurito e cocciore sono sintomi comuni, mentre febbre e risentimento generale si osservano solo in presenza di lesioni multiple o diffuse; linfadenopatie sono generalmente assenti. L'infezione è facilmente autoinoculabile (grattamento, confricazione, scolo delle secrezioni purulente) e contagiosa per i soggetti recettivi, tanto da poter causare piccole epidemie in scuole o altre comunità. La prognosi è generalmente buona, ma occorre valutare la situazione in relazione all'età ed alle condizioni generali del soggetto; temibili le forme nei neonati prematuri e negli immunocompromessi. Possibili, anche se non comuni, sono alcune complicanze quali la diffusione setticemica, la "sindrome della cute scottata stafilococcica" e la glomerulonefrite acuta post-streptococcica. La diagnosi differenziale della forma non bollosa va posta con tutte le dermatiti eritemato-vescico-pustolose e squamo-crostose. Quella della forma bollosa va posta con altre dermopatie bollose, in relazione all'età del soggetto: in età neonatale dovranno essere considerate le malattie bollose congenite, le ustioni, le forme virali; nei bambini più grandi e negli adulti, soprattutto l'eritema polimorfo, la sindrome di Stevens-Johnson e le malattie bollose autoimmuni. La diagnosi clinica dovrebbe essere sempre confermata dall'esame colturale
Ectima	Infezione ulcerativa causata da <i>S. pyogenes</i> o da <i>S. aureus</i> che colpisce soprattutto soggetti defedati o diabetici in cattivo compenso. Le lesioni, localizzate più spesso agli arti inferiori, ricordano all'inizio quelle dell'impetigine non bollosa, ma poi progrediscono verso la formazione di un'ulcera a stampo, ricoperta da una crosta aderente. La guarigione avviene con cicatrice depressa e discromica
Erisipela	L'erisipela è un'infezione acuta, causata generalmente da <i>S. pyogenes</i> o da <i>S. aureus</i> , che interessa il derma profondo e l'apparato linfatico. Il termine "cellulite" è usato, nella letteratura anglofona, per definire le infezioni più profonde che interessano il sottocute e hanno tendenza ad estendersi. Più comune nella stagione calda e nelle donne, l'erisipela colpisce spesso bambini e anziani, portatori di ulcere degli arti inferiori e/o di linfedema, diabetici. Il quadro clinico è caratterizzato dall'esordio improvviso di febbre, brividi e malessere generale e dalla rapida comparsa di un'area eritemato-edematosa, dura, calda e dolente, spesso con netta delimitazione dalla cute sana circostante. La superficie cutanea interessata può apparire "a buccia d'arancia", oppure con bolle a contenuto sieroso o sieropurulento, o ancora ecchimotica o necrotica. Quando esiste un'evidente porta d'ingresso del germe (escoriazione o ferita accidentale, puntura d'insetto, sutura chirurgica, ulcera, ecc.), l'infezione è più spesso sostenuta dallo <i>S. aureus</i> e tende ad autolimitarsi e/o a formare una raccolta ascessuale. All'opposto, le forme da <i>S. pyogenes</i> mostrano una diffusione più rapida ed ampia, con evidente interessamento linfatico. Le sedi più spesso interessate sono il volto e le estremità. L'interessamento dei linfonodi regionali è costante. Il decorso è variabile da forme lievi e autolimitanti a forme gravi, con interessamento settico generale. La diagnosi differenziale va posta con l'eritema nodoso, dove manca la febbre e il processo è meno acuto, la tromboflebite, in cui le lesioni hanno andamento lineare lungo una struttura vascolare, le flogosi articolari (gota, artrite acuta, ecc.), la sindrome di Sweet

(continua)

(segue)

Fascite necrotizzante	Rara infezione del tessuto sottocutaneo e della fascia muscolare con rapida evoluzione verso la necrosi. Sostenuta da <i>S. pyogenes</i> , spesso in associazione con altri aerobi e con anaerobi, colpisce soprattutto, ma non esclusivamente, soggetti defedati, diabetici, tossicodipendenti, riduci da interventi chirurgici e da traumi. Il quadro ha un esordio brusco ed un'evoluzione drammatica: l'infezione inizia con un'area eritemato-edemato-indurativa, calda e molto dolente, che si estende rapidamente e nel giro di 48-72 ore diviene scura, spesso bollosa, e subito dopo necrotico-gangrenosa, mentre compaiono febbre, diarrea e sintomi sistemici tossici (epatite, insufficienza renale, shock settico), che possono condurre a morte il paziente
Follicolite, foruncolo, favo	Infezioni che interessano gli annessi piliferi. La <i>follicolite</i> è superficiale e caratterizzata da lesioni eritemato-papulo-pustolose centrate da un pelo; generalmente asintomatica, talora pruriginosa o modicamente dolorosa. Le sedi più spesso interessate sono la barba, la nuca, le ascelle, gli inguini, le gambe; il germe più spesso in causa è lo <i>S. aureus</i> . Quando le lesioni sono localizzate soprattutto al tronco e molto pruriginose, la follicolite è più spesso riconducibile a flora mista o a <i>P. aeruginosa</i> e insorge per l'uso di bagno a idromassaggio, per l'iperidrosi, l'uso di indumenti occlusivi, l'esposizione a clima caldo-umido. La diagnosi differenziale deve essere posta con le forme di follicolite legate a miceti (<i>Candida</i> , <i>Malassezia</i>) e con le pustolosi amicrobiche (psoriasi pustolosa, pustolosi subcornea, eruzioni pustolose da farmaci). Il <i>foruncolo</i> è un'infezione follicolare più profonda, che coinvolge generalmente un pelo terminale ed è caratterizzata dall'insorgenza di una lesione eritemato-nodulare, intensamente dolente, ad evoluzione suppurativo-necrotica, con formazione di una cavità ascessuale. Possono coesistere febbre e linfadenopatia loco-regionale. Quando si osservano più lesioni isolate si parla di foruncolosi, mentre la coalescenza di più foruncoli raggruppati dà luogo al <i>favo</i> o antrace. Le sedi più colpite sono il volto, il collo, le natiche e il germe responsabile più comune è lo <i>S. aureus</i> . Nelle forme recidivanti e/o multiple esistono spesso condizioni predisponenti, quali diabete, obesità, alcolismo, immunodepressione
Patereccio, idrosadenite suppurativa	Il <i>patereccio</i> batterico è l'infezione localizzata alla plica periungueale, che si presenta con l'insorgenza rapida di un'area eritemato-edematosa, calda, tesa ed intensamente dolente, localizzata in prossimità della cuticola. L'evoluzione è verso la formazione di una cavità ascessuale che tende ad aprirsi verso l'esterno attraverso il solco periungueale prossimale. L' <i>idrosadenite</i> è l'infezione che interessa le ghiandole sudoripare apocrine, con un quadro clinico del tutto sovrapponibile a quello del foruncolo
Infezioni cutanee da MRSA	Ceppi di <i>S. aureus</i> resistenti alla meticillina (MRSA) sono emersi negli anni '60 in soggetti ospedalizzati (<i>Hospital Acquired MRSA</i>); successivamente sono comparsi altri ceppi con lo stesso tipo di resistenza agli antibiotici (ma geneticamente diversi), non associati ad una esposizione ospedaliera e per questo definiti " <i>Community Acquired</i> " (CA) ^{4,7} . Questi ceppi microbici si stanno ampiamente diffondendo tra la popolazione e rappresentano un problema emergente ^{4,7,8} . Lo spettro clinico delle infezioni causate da CA-MRSA è simile a quello delle infezioni da ceppi comuni, ma la produzione di molteplici tossine conferisce loro una spiccata virulenza. In particolare, la leucocidina di Panton-Valentine induce danni alle membrane cellulari (soprattutto dei leucociti) e determina necrosi tissutale, mentre l'ACME (<i>argine catabolic mobile element</i>) potenzia la crescita e la sopravvivenza di questi ceppi ^{7,8} . La presenza di un MRSA può essere sospettata di fronte a forme cliniche localizzate che divengono rapidamente necrotiche, quando il quadro clinico non risponde rapidamente alla terapia empirica o quando la piodermite presenta frequenti recidive in assenza di particolari fattori di rischio. Temibili complicanze di queste SSSI sono la polmonite necrotizzante (soprattutto nei bambini e negli immunocompromessi), le artriti settiche, le osteomieliti, l'endocardite e lo shock settico

Accertamenti diagnostici di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico il sospetto diagnostico va sempre confermato dagli accertamenti di laboratorio ^{3,4,9}.

I principali accertamenti di laboratorio prevedono l'esecuzione dell'esame microscopico, dell'esame colturale e dell'antibiogramma da: i) tampone di essudato e/o pus; ii)

frammenti di tessuto in caso di ulcerazione; iii) agoaspirato in caso di lesioni chiuse; iv) sangue, se si sospetta la diffusione setticemica. Altre indagini trovano indicazione in funzione del quadro clinico. Nel sospetto di MRSA, sarà necessario che il laboratorio proceda alla tipizzazione con metodi fenotipici e genotipici¹⁰ e determini accuratamente la MIC di ciascun antibiotico.

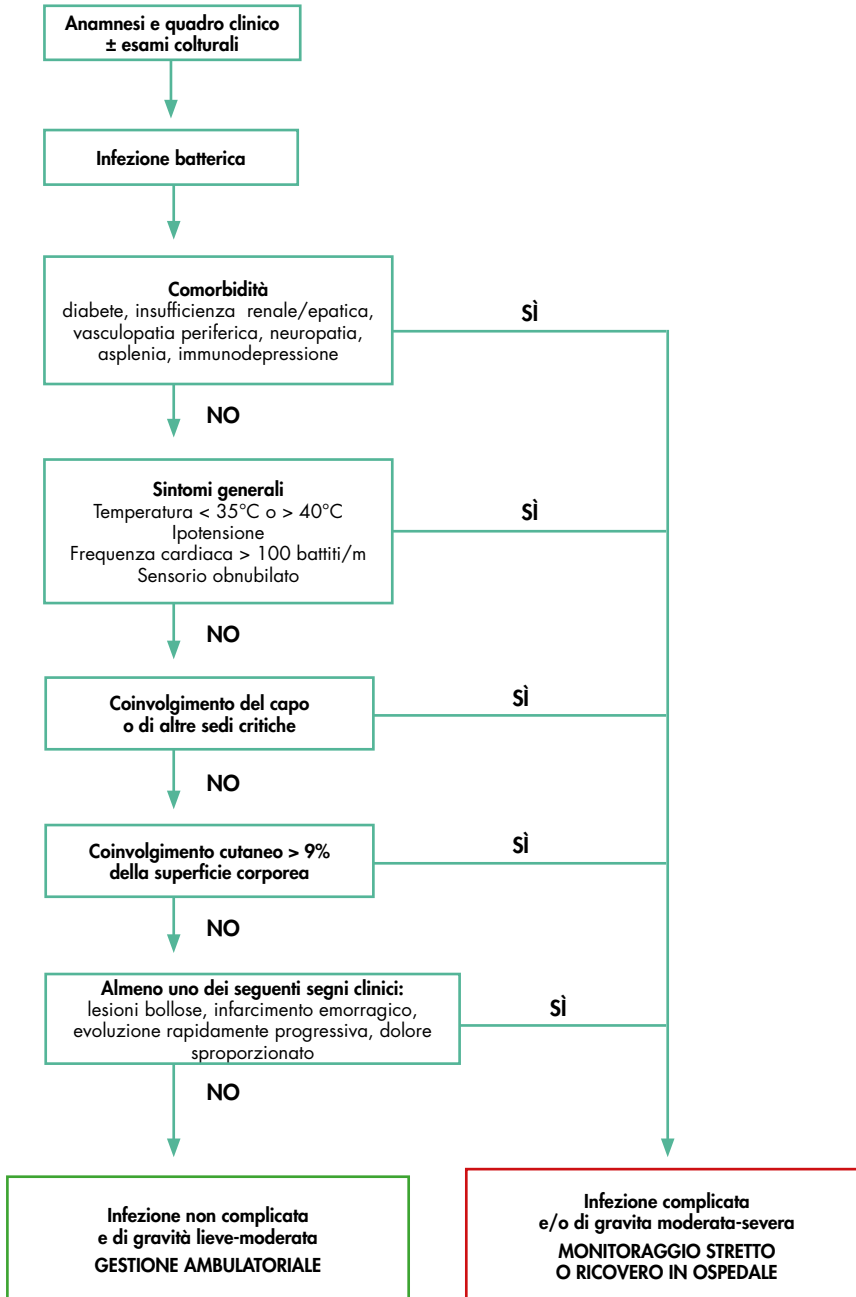
Gestione terapeutica

La gestione terapeutica andrà pianificata in funzione della forma clinica, della sua gravità, della potenziale evolutività, della presenza o assenza di fattori di rischio/comorbidità e del rischio di complicanze sistemiche. *Si consiglia di seguire l'algoritmo riportato a pag. 278*¹⁰. Le infezioni superficiali non complicate potranno essere trattate con la sola terapia topica, mentre in presenza di infezioni estese, febbre e/o linfadenopatie e in tutte le forme complicate è indicata la terapia orale e/o parenterale^{3, 5, 11, 12}. Quando l'infezione è caratterizzata dalla presenza di una raccolta ascessuale di dimensioni < 5 cm, l'incisione chirurgica, seguita da drenaggio e medicazioni locali, è la terapia d'elezione, con una *forza di raccomandazione molto elevata*^{3, 13}. Gli antibiotici topici e sistemici utilizzati più spesso sono riportati nelle tabelle a pag. 279. La scelta della terapia antibiotica dovrebbe essere basata sull'isolamento dell'agente eziologico e la sensibilità testata con l'antibiogramma; tuttavia, molto spesso è necessario impostare subito la terapia su basi empiriche, riservandosi di confermare o modificare il trattamento alla luce dei risultati delle indagini microbiologiche. Una guida alla scelta empirica della terapia sistemica è riportata nella tabella a pag. 280⁹. Quando si sospetta che l'eziologia sia legata a MRSA, gli antibiotici di prima scelta su base empirica per le infezioni lievi o moderate sono: i) clindamicina, tetracicline, rifamicina e mupirocina per via topica; ii) trimetoprim/sulfametossazolo, clindamicina, rifampicina, doxiciclina e minociclina per via orale. Per le infezioni severe la scelta sarà orientata su vancomicina, linezolid, daptomicina e tigeciclina per via parenterale. Occorre, però, tenere sempre presente il pattern di resistenza più frequentemente osservato nella propria pratica clinica, dal momento che la sensibilità può variare nel tempo e in relazione a fattori epidemiologici locali (*livello di evidenza basato su opinione di esperti*)^{5, 13}. Nelle SSSI complicate, è comune la presenza di più specie microbiche causali e diviene spesso necessario procedere a terapie di combinazione tra più antibiotici; in queste stesse infezioni possono trovare utile indicazione varie procedure chirurgiche^{9, 11}.

Linee guida generali di prevenzione

La contagiosità delle SSSI varia in funzione della forma clinica e dell'agente eziologico responsabile. In linea generale non è tuttavia necessario isolare il paziente, se non in casi particolari. I soggetti a stretto contatto con il malato dovranno seguire le norme igieniche elementari atte a limitare la diffusione dell'infezione. Eradicare lo stato di portatore di stafilo- o streptococchi non riduce significativamente la frequenza delle infezioni^{7, 9}.

Algoritmo di valutazione della gravità delle infezioni batteriche della cute e degli annessi cutanei



Antibiotici per uso topico

PRINCIPI ATTIVI
Aminoglicosidi: amikacina, gentamicina, neomicina
Fusidato di sodio
Chinolonici: nadifloxacina
Lincosanidi: clindamicina
Macrolidi: eritromicina
Tetracicline: clortetraciclina, meclociclina
Metronidazolo
Mupirocina
Retapamulina
Rifamicine: rifamicina, rifaximina

Antibiotici per uso orale di più comune impiego nelle ISSS

PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA ADULTO	POSOLOGIA PEDIATRICA	INDICAZIONI PRINCIPALI
Cefalexina	250-500 mg qid oppure bid per 7-14 gg	25-50 mg/kg peso/die in 2 dosi	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>
Clindamicina	150-300 mg qid per 7-10 gg	8-16 mg/kg/die in 3-4 dosi	<i>S. aureus</i> (anche MRSA) <i>S. pyogenes</i>
Doxiciclina Minociclina	100-200 mg/die per 7-14 gg	Non indicati	<i>S. aureus</i> (anche MRSA) <i>S. pyogenes</i>
Eritromicina	250-500 mg qid per 7-14 gg	30-50 mg/kg/die in 4 dosi	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>
Trimethoprim + sulfmetossazolo	160+800 mg bid per 10 gg	Bambini età > 8 settimane: (basato su TM) 8 mg/kg/die > 12 anni come nell'adulto	<i>S. aureus</i> (anche MRSA) <i>S. pyogenes</i> enterobatteri e altri Gram-negativi
Ciprofloxacina	250-500 mg bid per 10 gg	20-30 mg/kg/die bid Non raccomandato	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Altri enterobatteri
Levofloxacina	500 mg/die per 7-14 gg	Non indicato	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Altri enterobatteri
Linezolid	400-600 mg bid per 7-14 gg	20-30 mg/kg/die	MRSA

qid: 4 volte al dì; bid: 2 volte al dì.

Terapia sistemica empirica per le più comuni infezioni batteriche cutanee

TIPO E GRAVITÀ DELL'INFEZIONE	EZIOLOGIA PIÙ FREQUENTE	ANTIBIOTICI CONSIGLIATI
Lieve e localizzata nella metà superiore del corpo	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Cloxacillina, cefalexina, clindamicina, eritromicina
Infezioni localizzate al capo o alle mani	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i> (bambini)	Cefazolina, ceftriazone o cefuroxime, cefalexina
Infezione moderata-severa nella metà superiore del corpo e in assenza di comorbidità	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Cefazolina Cloxacillina o cefalexina Clindamicina (streptococco)
Infezione lieve localizzata alla metà inferiore del corpo	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> Possibili coliformi	Cloxacillina o cefalexina Aggiungere clindamicina o metronidazolo se anaerobi Aggiungere una cefalosporina di II generazione o un fluorochinolone se Gram-neg.
Infezione moderata-grave localizzata alla metà inferiore del corpo	<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> e altri coliformi <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Cefalosporine di II o III generazione, fluorochinoloni, piperacillina-tazobactam

Bibliografia

- 1 Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, et al. *Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points*. J Antimicrob Chemother 2003;52(Suppl 1):i3-i17 [Consensus Report].
- 2 Di Nubile MJ, Lipsky BA. *Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep*. J Antimicrob Chemother 2004;53(Suppl 2):i37-i50 [Review].
- 3 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*. Clin Infect Dis 2005;41:1373-406 [Linee Guida].
- 4 Giordano P, Weber K, Gesin G et al. *Skin and skin structure infections: treatment with newer generation fluoroquinolones*. Ther Clin Risk Manag 2007;3:309-17 [Review].
- 5 Pangilinan R, Tice A, Tillotson G. *Topical antibiotic treatment for uncomplicated skin and skin structure infections: Review of the literature*. http://www.medscape.com/viewarticle/710471_print [Review sistematica].
- 6 Amini S, Burdick AE. *Impetigo*. <http://emedicine.medscape.com/articole/1052709-print> Sep 8, 2009 [Review].
- 7 Centers for Disease Control and Prevention. *Environmental management of Staph and MRSA in community setting*. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_Enviro_Manage.html. July 2008 [Linee Guida].
- 8 Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus resistente a la meticillina de origen comunitario*. Enferm Infec Microbiol Clin 2008;26(Suppl 13):19-24 [Review].
- 9 Ki V, Rotstein C. *Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site care*. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008;19:173-84 [Review].

- ¹⁰ Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005;5:653-63 [Review].
- ¹¹ May AK, Stafford RE, Bulger E, et al. *Treatment of complicated skin and soft tissue infections*. *Surgical Infections* 2009;10:467-99 [Linee Guida].
- ¹² Spellberg B, Talbot GH, Boucher HW, et al. *Antimicrobial agents for complicated skin and skin-structure infections: Justification of noninferiority margins in the absence of placebo-controlled trials*. *Clin Infect Dis* 2009;49:33-91 [Review sistematica].
- ¹³ Barclay L. *Skin and soft tissue infections in immunocompetent patients reviewed*. http://cme.medscape.com/viewarticle/720142_print April 13.2010 [Linee Guida].

MICOSI SUPERFICIALI

Le micosi superficiali comprendono un gruppo di infezioni eterogenee per aspetti clinici, eziologia ed epidemiologia.

Le più frequenti sono: dermatofitosi, candidiasi e pitiriasi versicolore.

Dermatofitosi

Definizione ed aspetti generali

Sotto il termine di dermatofitosi o *tinea* vengono riunite le infezioni fungine dei tessuti cheratinizzati (strato corneo, peli e unghie), causate da un gruppo omogeneo di miceti filamentosi, che hanno in comune una precisa caratterizzazione morfologica, fisiologica ed antigenica ed una specifica attività biologica che si esprime essenzialmente nella loro capacità di demolire attivamente *in vitro* ed *in vivo* la cheratina.

Classificazione

Le dermatofitosi vengono internazionalmente classificate in base alla sede anatomica interessata¹⁻³.

Classificazione delle dermatofitosi

<i>Tinea corporis</i>
<i>Tinea faciei</i>
<i>Tinea capitis</i>
<i>Tinea barbae</i>
<i>Tinea manuum</i>
<i>Tinea cruris</i>
<i>Tinea pedis</i>
<i>Tinea unguium</i>

In accordo con le linee guida condivise da *American Academy of Dermatology Association* (AAD), *British Association of Dermatologists* (BAD) e *Deutsche Dermatologische Gesellschaft*

Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft si raccomanda l'adozione della suddetta classificazione non solo per scopi scientifici ma anche nella pratica clinica ⁴⁻¹⁵.

Eziologia ed epidemiologia

Le dermatofitosi sono infezioni contagiose molto comuni con una prevalenza valutata intorno al 10% della popolazione. L'infezione può insorgere per contagio interumano o essere trasmessa da animali o, più raramente, per contatto dal terreno. Tra i principali dermatofiti antropofili citiamo *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* ed *Epidermophyton floccosum* e tra quelli zoofili *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes*. *Microsporum gypseum* è l'unico dermatofita geofilo patogeno. In Italia le specie dermatofitiche più frequentemente isolate sono *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*. In particolare *Trichophyton rubrum* è l'agente più frequente di *tinea pedis*, *tinea cruris* e *tinea unguium*, mentre *Microsporum canis* causa la maggior parte dei casi di *tinea capitis* e di *tinea corporis*. Negli ultimi anni vengono isolati, in conseguenza dei flussi immigratori, altre specie dermatofitiche, in particolare *Trichophyton violaceum*.

L'infezione dermatofitica è il risultato di un complesso processo di interazione tra le capacità patogene del parassita da un lato e le difese dell'ospite dall'altro. Nelle infezioni causate da specie zoofile, si ha una intensa risposta dell'ospite a cui consegue il carattere intensamente infiammatorio della dermatofitosi, la sua evoluzione acuta e la buona risposta alla terapia. Le infezioni da miceti antropofili, invece, decorrono con scarsi fenomeni flogistici e tendono ad una evoluzione cronica persistente, presentando, talora, anche una scarsa risposta al trattamento specifico.

Diagnosi

Clinica

<i>Tinea corporis</i>	Con questo termine si comprendono le dermatofitosi della cute glabra, ad esclusione delle infezioni di piedi, regione palmare e regione inguino-crurale. La <i>tinea corporis</i> , più frequente in età infantile, è causata prevalentemente da <i>M. canis</i> e da altre specie zoofile ^{1-3, 9, 10} . L'infezione, solitamente confinata allo strato corneo, è caratterizzata da lesioni polimorfe, riconducibili a una forma di tipo <i>eritemato-desquamativo</i> ed una di tipo <i>infiammatorio</i> . La prima si evidenzia con lesioni anulari (<i>ringworm</i>) che, per estensione centrifuga e confluenza con lesioni vicine, formano chiazze figurate a contorni policiclici. La forma infiammatoria si manifesta con lesioni vescico-pustolose. In rari casi e in conseguenza dell'invasione della peluria si ha una <i>tinea corporis profunda</i> che può essere di tipo acuto suppurativo e di tipo cronico granulomatoso
<i>Tinea faciei</i>	Questa particolare rara varietà anatomo-clinica di dermatofitosi comprende le infezioni del volto con morfologia clinica atipica (spesso conseguente ad errori diagnostici e trattamenti incongrui!) che ricorda altre dermatosi quali rosacea, fotodermatiti, lupus eritematoso cutaneo ^{1-3, 9, 10}
<i>Tinea capitis</i>	Con questo termine si intendono le dermatofitosi del cuoio capelluto causate dai generi <i>Microsporum</i> e <i>Trichophyton</i> ^{1-3, 7, 8} . L'infezione, prevalentemente infantile, può presentarsi con una forma <i>superficiale</i> caratterizzata da capelli troncati su cute eritemato-desquamativa ed una forma <i>profonda suppurativa</i> , solitamente causata da miceti zoofili, con lesioni rilevate di consistenza pastosa, sormontate da pustole follicolari e squamo-croste, talora associata a linfadenopatia satellite

(continua)

(segue)

<i>Tinea barbae</i>	Questa infezione, attualmente rara, interessa la regione della barba degli adulti ed è clinicamente evidente, come detto sopra a proposito delle <i>tinea capitis</i> , con una forma <i>superficiale</i> ed una forma <i>profonda suppurativa</i> ^{1,3,7}
<i>Tinea cruris</i>	Costituisce l'infezione della regione inguino-crurale più frequente ad eziologia da <i>T. rubrum</i> e/o <i>E. floccosum</i> , che, allargandosi in senso centrifugo, discende a semiluna sulla coscia ^{1-3,9,10} . Può risalire verso il pube e l'addome o estendersi verso la regione perianale e i glutei. Le lesioni mostrano margini netti, eritematosi e desquamanti, talora sormontati da vescicole, mentre il centro è di colore più chiaro Va distinta dall'intertrigine da <i>Candida</i> , dove sono presenti le tipiche lesioni satelliti, dall'eritema che mostra desquamazione pitiriasica anche al centro della lesione, colore brunoastro e fluorescenza rosso-corallo all'osservazione con la luce di Wood e dalla psoriasi inversa, che non mostra risoluzione centrale ed ha un colore più eritematoso con un aspetto lucido "vellutato"
<i>Tinea manuum</i>	Con questo termine si identificano le dermatofitosi delle regioni palmari e/o della superficie flessoria delle dita ^{1-3,9,10} . L'aspetto clinico è schematicamente riconducibile a due forme. La prima, ad andamento acuto, è caratterizzata da vescicole e pustole e riconosce di solito un'eziologia da <i>T. mentagrophytes</i> . La seconda forma, spesso associata a <i>tinea pedis</i> , mostra un decorso cronico e lesioni di tipo desquamativo o ipercheratosico ed è causata da <i>T. rubrum</i>
<i>Tinea pedis</i>	L'infezione interessa gli spazi interdigitali e la regione plantare. La <i>forma interdigitale</i> è caratterizzata da desquamazione ad inizio di solito nel 4° spazio. Va differenziata dalla intertrigine da <i>Candida</i> (in quest'ultima è tipica la presenza di macerazione biancastra) e dalle forme batteriche, dove sono evidenti eritema, erosioni e macerazione. La <i>tinea pedis plantare</i> può essere di tipo <i>vescico-pustoloso</i> ad andamento acuto ed eziologia solitamente da <i>T. mentagrophytes</i> , o di tipo <i>squamoso-ipercheratosico</i> cronico e ad eziologia da <i>T. rubrum</i> . Quest'ultima forma tende a estendersi lentamente interessando le lamine ungueali e altre regioni cutanee, in particolare le palmari ^{1-3,9,10}
<i>Tinea unguium</i>	Con il termine di <i>tinea unguium</i> si identificano le infezioni della lamina ungueale ad eziologia da dermatofiti. Attualmente, comunque, vengono sempre più frequentemente segnalate anche nelle nostre regioni infezioni ungueali da funghi filamentosi non dermatofiti ¹⁶ . Le <i>onicomicosi</i> (sia da dermatofiti che da funghi non dermatofiti) costituiscono una patologia sempre più frequente ed attualmente rappresentano la causa più comune di onicopatia ¹⁶⁻²⁰ . Le unghie più colpite sono quelle dei piedi, soprattutto le lamine ungueali del 1° dito. L'infezione è rara nei bambini, aumentando progressivamente di incidenza a partire dal periodo postpuberale fino a raggiungere una prevalenza del 20% circa nella popolazione d'età compresa tra i 40 e i 60 anni. La <i>tinea unguium</i> è la forma più frequente di onicomicosi, costituendo fino al 75% dei casi. È causata nell'85% circa dei casi da <i>T. rubrum</i> . Dal punto di vista clinico le onicomicosi vengono distinte secondo la classificazione di Zaias del 1972 ^{19,21} , in base alle modalità di invasione della lamina, nelle seguenti varietà cliniche: subungueale distale; subungueale laterale; bianca superficiale; subungueale prossimale. Più recentemente è stata aggiunta un'ulteriore forma clinica, la cosiddetta onicomicosi <i>endonyx</i> , rara infezione causata da <i>T. violaceum</i> , nella quale le ife "si infilano" tra gli strati della lamina ungueale ²² . I funghi non dermatofiti si insediano spesso su unghie con altre patologie (psoriasi, onicosi traumatica, ecc.) per cui l'infezione mostra un'evoluzione più rapida, interessando spesso la lamina in tutta la sua lunghezza, determinando, talora, edema dei tessuti molli periungueali e pigmentazione bruno-giallastra o nerastra della lamina dal momento che molti di tali miceti producono pigmenti

Le dermatofitosi possono simulare numerose altre malattie cutanee. Per esemplificare: *tinea pedis* e *tinea manuum* vanno differenziate dall'eczema da contatto e dalla psoriasi; *tinea corporis* dalla pitiriasi rosea di Gibert, dall'eritema anulare centrifugo di Darier nella sua forma superficiale e dalla parapsoriasi; *tinea unguium* da altre onicopatie, tra le quali la

psoriasi ungueale, il lichen ungueale, la pachionichia congenita, traumatica e dell'anziano, e l'onicogrifosi.

Criteri diagnostici

Considerando la contagiosità delle dermatofitosi e il peso della spesa sanitaria per il loro trattamento, è necessaria una diagnosi precoce e accurata.

Criteri clinici

1. Dati anamnestici: devono includere:
 - a. anamnesi patologica completa con particolare riguardo a:
 - malattie epatiche e renali, condizioni di immunodepressione, presenza di endocrinopatie, in particolare diabete;
 - altre malattie cutanee in particolare atopia o sensibilizzazioni da contatto;
 - trattamenti sistemici;
 - b. precedenti dermatofitosi;
 - c. durata della infezione;
 - d. terapie in atto topiche o sistemiche per micosi o per altre affezioni;
 - e. precedenti terapie topiche o sistemiche per micosi o per altre affezioni;
 - f. rischio professionale (contadino, agricoltore, veterinario, addetto a stabulari o laboratori);
 - g. rischio ambientale o per attività ricreative (giardinaggio, attività sportiva, animali d'affezione);
 - h. allergie a farmaci.
2. Esame clinico: deve includere:
 - a. esame obiettivo generale;
 - b. localizzazione della micosi;
 - c. estensione della micosi;
 - d. semeiotica delle lesioni.
3. Reperti associati:
 - a. infezione dei follicoli piliferi e delle unghie;
 - b. sovrainfezione batterica.

Accertamenti diagnostici di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico il sospetto diagnostico va sempre confermato dagli accertamenti di laboratorio^{23, 24}.

I principali accertamenti di laboratorio prevedono:

1. esame microscopico diretto;
2. esame colturale.

Esame microscopico diretto

Per la sua semplicità questo tipo di accertamento può essere eseguito già dallo specialista dermatologo nel proprio ambulatorio per confermare rapidamente la diagnosi al fine di instaurare subito la terapia specifica. Le squame da esaminare vanno prelevate con un bisturi dai bordi attivi delle lesioni. In presenza di vescicole o bolle bisogna prelevarne il

tetto con una forcicina. Nel caso di pustole il materiale da esaminare è costituito dal loro contenuto purulento. Il materiale prelevato va posto su un vetrino coprioggetto e fatto macerare con alcune gocce di idrossido di potassio in concentrazione dal 10 al 40%. Per meglio visualizzare la morfologia degli elementi fungini si può aggiungere all'idrossido di potassio dell'inchiostro blu Parker o del clorazolo nero. Dopo pochi minuti il preparato viene osservato al microscopio, preferibilmente a contrasto di fase, utilizzando dapprima un piccolo ingrandimento (10x) per la ricerca degli elementi fungini e successivamente un ingrandimento maggiore (25-40x) che permette di studiarne la morfologia.

I dermatofiti si evidenziano con ife non pigmentate settate e ramificate, di forma e diametro regolari e con spore rotonde o di forma quadrato-rettagonale.

Esame colturale

Il medium standard per la coltura dei dermatofiti è costituito da Sabouraud-glucosio-agar con antibiotici, come il cloramfenicolo, per inibire l'inquinamento batterico. Nei terreni selettivi per dermatofiti è presente anche cicloeximide, un antimicotico che inibisce la crescita di muffe e di alcune specie di *Candida*.

Nel caso in cui si sospetti una infezione fungina da funghi filamentosi non dermatofiti (in particolare per le onicomicosi!) o da *Candida* il prelievo va seminato in doppio su terreni con e senza cicloeximide.

Il tempo di crescita dei dermatofiti è variabile dai 7 ai 20 giorni. Per l'identificazione di specie è sufficiente di solito l'osservazione dei caratteri macroscopici e microscopici delle colonie. Nei casi dubbi si ricorre a tecniche particolari da eseguire in laboratori specializzati, quali le necessità nutrizionali e il test dell'ureasi o alle più recenti tecniche di biologia molecolare.

Gestione terapeutica

Di seguito sono ricordati i farmaci antimicotici topici e sistemici utilizzati per le dermatofitosi con la rispettiva posologia. La scelta del trattamento solo topico o anche sistemico dipende dalla varietà anatomico-clinica della infezione e nell'ambito della stessa varietà, dalla estensione ed espressione clinica dell'infezione²⁵⁻²⁷.

Tinea corporis, tinea faciei, tinea cruris

Il *trattamento topico* nella formulazione di crema è sufficiente nella maggior parte dei casi. Risultano ugualmente efficaci sia i derivati azolici che gli altri farmaci per uso topico.

La durata del trattamento non deve essere inferiore a 3 settimane.

Il *trattamento sistemico* è *consigliabile* nelle forme con lesioni multiple e/o nelle forme estese, mentre è *indispensabile* nei casi in cui sia parassitato il pelo-lanugo, nelle forme profonde follicolari acute suppurative e in quelle profonde croniche infiltrative granulomatose. I derivati azolici (itraconazolo e fluconazolo) e la terbinafina mostrano un'efficacia leggermente superiore a quella della griseofulvina. Il trattamento va prolungato per 3-4 settimane^{9, 10, 25-27}.

Tinea pedis e tinea manuum

Nella *tinea pedis* interdigitale è sufficiente il solo trattamento topico con i prodotti e le modalità sopra ricordate. Nella *tinea pedis* plantare e nella *tinea manuum* è indispensabile il trattamento sistemico. Particolarmente efficace risulta la terbinafina con periodo di tratta-

mento di 3-4 settimane. Nei casi di *tinea pedis/tinea manuum* ipercheratosiche può essere necessario allungare il periodo di trattamento ^{9, 10, 25, 27}.

Tinea capitis, tinea barbae

Il trattamento sistemico è *indispensabile in tutti i casi* per la sterilizzazione del pelo ⁵⁻⁸.

Il trattamento di prima scelta nelle infezioni da *M. canis* rimane la griseofulvina come sottolineato nelle linee guida europee ed americane e negli studi randomizzati controllati ^{29, 31}. Nelle infezioni da specie appartenenti al genere *Trichophyton* appare particolarmente efficace anche la terbinafina. Griseofulvina e terbinafina sono associati ad una *forza di raccomandazione molto elevata* in virtù delle numerose evidenze di alta qualità che ne testimoniano l'efficacia nella *tinea capitis*, del costo relativamente basso e del buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

La durata del trattamento varia da 4 a 8 settimane a seconda del farmaco utilizzato.

Tinea unguium

Il trattamento topico può essere sufficiente nella varietà di onicomicosi bianca superficiale, nella varietà distale subungueale limitata a poche lamine con impegno del meno del 50% della superficie della lamina e risparmio della lunula e nelle infezioni in età infantile. Tra i prodotti topici disponibili in apposito veicolo per le infezioni ungueali (lacca o smalto) l'unico per il quale ci siano qualità di evidenza e forza di raccomandazione è l'amorolfina da applicare 1-2 volte la settimana ^{11-14, 34}. In tutti gli altri casi è necessaria una terapia sistemica. Come emerge da studi controllati e come sottolineato dalle linee guida, la terbinafina va considerato il farmaco di prima scelta associandosi ad una *forza di raccomandazione elevata* ^{11-15, 36, 37}. L'associazione con l'amorolfina lacca e/o con l'avulsione chimica della parte di lamina infettata potenzia l'efficacia della terbinafina (in particolare nelle onicomicosi con importante componente ipercheratosica) e riduce le recidive dell'infezione ³⁸.

Trattamento sistemico delle onicomicosi

FARMACO	ONICOMICOSI MANI	ONICOMICOSI PIEDI
Itraconazolo	400 mg/die per 7 giorni al mese per 2 mesi	400 mg/die per 7 giorni al mese per 3 mesi
Terbinafina	250 mg/die per 8 settimane	250 mg/die per 12 settimane

Linee guida generali e prevenzione

Dal momento che le dermatofitosi (in particolare *tinea capitis* e *tinea corporis*) sono altamente contagiose nel caso (o nel sospetto) di una infezione in ambiente familiare, scolastico o comunitario bisogna:

- evitare lo scambio di oggetti di toilette, biancheria e indumenti;
- provvedere alla disinfezione dei suddetti oggetti mediante prodotti chimici specifici, lavaggio ad alta temperatura con i comuni detersivi o stiratura con ferro molto caldo.

Nella prevenzione della *tinea pedis* bisogna eliminare, nei limiti del possibile, i fattori favorevoli, tra i quali i principali sono l'iperidrosi e la macerazione da calzature di gomma o da calze in fibra sintetica.

Antimicotici per uso topico

- Derivati azolici (bifonazolo, clotrimazolo, econazolo, fenticonazolo, fluconazolo, isoconazolo, ketoconazolo, miconazolo, omonazolo, sulconazolo, tioconazolo)
- Allilamine (naftifina, terbinafina)
- Amorolfina
- Ciclopiroxolamina

Terapia antimicotica sistemica

PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA NELL'ADULTO	POSOLOGIA PEDIATRICA	INTERAZIONI (I); CONTROINDICAZIONI (C); EFFETTI COLLATERALI (EC)
Griseofulvina	500-1000 mg/die	1° schema posologico: 10 mg/kg peso/die 2° schema posologico: 125 mg/die fino ad 1 anno di vita, 187 mg/die da 1 a 5 anni; 250-375 mg/die dai 6 ai 12 anni	I: anticoagulanti cumarinici, contraccettivi orali; C: insufficienza epatica, gravidanza*; EC: tossicità epatica, neutropenia
Terbinafina	250 mg/die	Bambini di età > 2 anni e di peso > 12 kg: 62,5 mg/die nei soggetti di peso da 12 a 18 kg; 125 mg/die nei soggetti di peso da 18 a 25 kg; 250 mg/die nei soggetti di peso superiore	I: ciclosporina, rifampicina, cimetidina; C: ipersensibilità documentata; gravidanza*; EC: tossicità epatica, neutropenia, sindrome di Stevens-Johnson, retinopatia, disturbi gastrointestinali, alterazione del gusto
Itraconazolo	100-200 mg/die	Bambini di età > 6 anni: 3-5 mg/die	I: antiacidi, tutti i farmaci metabolizzati dal CYP450; C: ipersensibilità documentata; gravidanza*; EC: nausea, vomito, diarrea, tossicità epatica, reazioni allergiche, altre
Fluconazolo	100 mg/die	1-5 mg/kg/die	I: con tutti i farmaci metabolizzati dal CYP450; C: ipersensibilità documentata; gravidanza*; EC: nausea, vomito, diarrea, reazioni allergiche, altre

* Non ci sono prove della sicurezza dell'uso in gravidanza.

Candidiasi

Definizione ed aspetti generali

Le candidiasi sono infezioni causate da lieviti del genere *Candida*, prevalentemente da *Candida albicans* (*C. albicans*). I funghi del genere *Candida* sono organismi ubiquitari che vivono abitualmente su cute e mucose e le candidiasi superficiali si comportano come infezioni opportunistiche, insorgendo per rottura dei meccanismi di difesa locale e/o generale, innata o adattativa.

Specie di *Candida* responsabili di infezioni superficiali e loro frequenza

– <i>Candida albicans</i>	60-80%
– <i>Candida glabrata</i>	15-20%
– <i>Candida parapsilosis</i>	10-20%
– <i>Candida tropicalis</i>	6-12%
– <i>Candida krusei</i>	1-3%
– <i>Candida kefyr</i>	< 5%
– <i>Candida guilliermondi</i>	< 5%
– <i>Candida lusitanae</i>	< 5%
– <i>Candida dublinensis</i>	Soggetti HIV-positivi

Le candidiasi possono colpire qualsiasi area cutaneo-mucosa dove si realizzino le condizioni favorevoli, ma le sedi più spesso interessate sono le regioni caratterizzate da temperatura ed umidità elevate, quali le pieghe e le mucose visibili.

Classificazione

Le *candidiasi superficiali* di interesse dermatologico possono essere classificate come di seguito riportato³⁹⁻⁴²:

– intertrigine (o intertrigo);
– candidiasi cutanea generalizzata;
– follicolite da <i>Candida</i> ;
– perionissi e onicomicosi;
– lesioni cutanee metastatiche;
– candidiasi orale;
– balanite candidiasica;
– vulvo-vaginite candidiasica;
– candidiasi muco-cutanea cronica.

In accordo con le linee guida condivise da AAD, BAD e *Deutsche Dermatologische Gesellschaft-Deutschesprachige Mykologische Gesellschaft* si raccomanda l'adozione della suddetta classificazione non solo per scopi scientifici, ma anche nella pratica clinica⁴²⁻⁴⁴.

Epidemiologia, eziologia e fisiopatologia

Le candidiasi sono tra le infezioni fungine superficiali più comuni, soprattutto negli immunocompromessi, nei quali rappresentano in assoluto le micosi più comuni⁴².

Varie specie di *Candida*, soprattutto *C. albicans*, colonizzano abitualmente il cavo orofaringeo, l'area genito-perigenitale e le grandi pieghe, potendosi ritrovare nella bocca del 35-55% e nell'area ano-perianale del 40-65% dei giovani adulti sani⁴². Le percentuali di isolamento dalle mucose orali e genitali e dalla cute di aree umide clinicamente indenni aumentano sensibilmente in corso di terapia con antibiotici ad ampio spettro e con corticosteroidi e nei soggetti immunocompromessi. Le candidiasi superficiali insorgono quando

si rompe il delicato equilibrio che consente il mantenimento della colonizzazione cutaneo-mucosa asintomatica. I fattori favorenti sono molteplici e coinvolgono complesse dinamiche delle difese locali e sistemiche, naturali ed adattative.

Fattori favorenti le candidiasi superficiali

FATTORI LOCALI	FATTORI GENERALI
Rottura della barriera cutanea di protezione – microtraumi – macerazione (iperidrosi, occlusione) – uso di detergenti e solventi	Prematurità, età neonatale Età senile Gravidanza Malnutrizione
Alterazioni della flora microbica superficiale	Malattie endocrino-metaboliche (obesità, diabete, ipo-e ipertiroidismo, ipercorticosurrenalismo, altre)
Presenza di altre dermatopatie	Terapia con antibiotici ad ampio spettro
Ferite e traumi	Terapia con corticosteroidi, immunosoppressori e antitumorali
	Interventi chirurgici e/o radioterapia recenti
	Deficit dell'immunità cellulo-mediata
	Deficit dell'immunità umorale

La frequenza delle infezioni superficiali da *Candida* è simile in tutto il mondo e non mostra predilezioni di sesso o di razza; i soggetti nelle età estreme (neonati e soggetti > 65 anni) sono colpiti più spesso⁴⁴. Le candidiasi superficiali non presentano abitualmente una mortalità rilevante; tuttavia, nei soggetti immunocompromessi le infezioni cutaneo-mucose da *Candida* possono divenire il punto di partenza di forme invasive e sistemiche e possono facilmente divenire resistenti alla terapia antifungina.

Diagnosi

Quadri clinici

Intertrigine	Le lesioni coinvolgono la cute umida e fisiologicamente occlusa delle grandi pieghe (ascelle, inguini, area perianale, piega interglutea, pieghe sottomammarie nella donna, pliche addominali, del collo e degli arti negli obesi) o delle piccole pieghe interdigitali delle mani e dei piedi. Le prime lesioni sono piccole vescico-pustole, su base eritematosa, pruriginose, che insorgono dal fondo della piega interessata; le vescico-pustole si rompono con orletto desquamativo residuo, si allargano centrifugamente e si fondono, realizzando un'ampia chiazza eritemato-macerativa, di colore intensamente rosso-lacca, a bordi arrotondati e desquamanti. Sono costantemente presenti nuove piccole lesioni satelliti, a breve distanza dal bordo ^{1,2,42} (v. <i>linea cruris</i> per la diagnosi differenziale)
Candidiasi cutanea generalizzata	Forma rara di candidiasi diffusa al tronco e agli arti. Le lesioni iniziano in genere con un'intertrigine della grandi pieghe, quindi le vescico-pustole si diffondono in modo eruttivo, accompagnate da prurito intenso, e confluiscono a formare ampie chiazze anche al di fuori delle pieghe, dove tuttavia l'eruzione rimane sempre più accentuata. La diagnosi differenziale clinica con le eruzioni da farmaci e la psoriasi pustolosa sarà basata soprattutto sui dati anamnestici ⁴²
Follicolite da Candida	L'infezione inizia a livello del follicolo pilifero, con una pustola su base eritematosa, pruriginosa e contenente una scarsa quantità di pus biancastro denso. Le lesioni sono in genere localizzate alle regioni pelose occluse da indumenti. Frequente nei climi caldo-umidi e nei soggetti sottoposti a terapia corticosteroidica

(continua)

(segue)

Perionissi e onicomicosi	<p>Infezione comune nei soggetti diabetici e in coloro che immergono frequentemente le mani in acqua e/o detersivi. Può presentarsi con 4 tipi di manifestazioni cliniche: i) perionissi cronica con onicodistrofia secondaria; ii) onicomicosi distale-laterale; iii) candidiasi mucocutanea cronica; iv) candidiasi secondaria¹¹. La perionissi cronica delle dita delle mani colpisce esclusivamente i soggetti che praticano "attività umide"^{11,42} e si presenta con distacco della cuticola, eritema e rigonfiamento doloroso della plica ungueale prossimale; l'eritema e il dolore sono spesso moderati e dalla plica fuoriesce alla pressione scarsa quantità di pus biancastro denso. Gli episodi di flogosi periungueale si alternano a periodi di apparente remissione, mentre la lamina subisce alterazioni della crescita che determinano la comparsa di distrofia dell'unghia con solchi paralleli e irregolarità della superficie. La frequente associazione con infezioni batteriche, soprattutto da <i>P. aeruginosa</i>, determina la comparsa di un colorito giallo-brunastro o francamente verdastro della lamina e/o del letto ungueale⁴⁵. L'onicomicosi distale-laterale da <i>Candida</i>, più rara, preferisce soggetti con fenomeno di Raynaud o altre alterazioni vascolari del distretto interessato¹¹; il quadro clinico è sovrapponibile alla forma da dermatofiti o da muffe non dermatofitiche e la differenziazione può essere fatta solo sulla base delle indagini di laboratorio. L'onicomicosi della candidiasi mucocutanea cronica varia in funzione della gravità del deficit immunitario sottostante (vedi dopo). L'infezione può iniziare con gli aspetti della perionissi cronica, oppure con l'interessamento primario della lamina ungueale, che diviene ispessita, giallastra e friabile. Il quadro clinico conclamato è caratterizzato da importante ispessimento e frammentazione della lamina ungueale, intensa flogosi periungueale e del letto, con infiltrazione dei tessuti circostanti e possibile formazione di lesioni granulomatose sottoungueali. L'evoluzione ulteriore può portare alla perdita completa dell'annesso. In genere tutte le venti unghie sono colpite e coesistono tipiche manifestazioni mucose e cutanee. L'onicomicosi candidiasica secondaria si osserva allorché viene interessata dall'infezione dell'unghia già colpita da altre alterazioni distrofiche, traumatiche o dermatopatiche, <i>in primis</i> dalla psoriasi¹¹</p>
Lesioni cutanee metastatiche	<p>Si osservano nel 10% circa dei soggetti immunodepressi con candidiasi disseminata o con candidemia. Le lesioni sono costituite da noduli eritematosi, sodi, non dolenti, diffusi soprattutto al tronco e talvolta molto numerosi. La diagnosi clinica deve essere confermata dall'esame biotipico e dalle indagini culturali o di biologia molecolare su frammenti di tessuto⁴²</p>
Candidiasi orale	<p>Colpisce tipicamente lattanti, soggetti anziani portatori di protesi, diabetici, persone sottoposte a terapia antibiotica a largo spettro o con corticosteroidi (soprattutto per via inalatoria), oppure soggetti immunocompromessi, in particolare gli HIV-positivi⁴⁶. I sintomi soggettivi includono bruciore e dolore al cavo orale e/o alla lingua, disgeusia, disfagia se coesiste interessamento faringeo. L'obiettività può presentarsi in 5 forme: i) candidiasi (pseudo)membranosa o mughetto, la forma più comune, caratterizzata da eritema diffuso della mucosa e formazione di pseudomembrane biancastre "a latte cagliato"; ii) candidiasi eritematosa con eritema diffuso rosso-lacca e aspetto vellutato della mucosa; iii) candidiasi atrofica cronica, forma molto comune nei portatori di protesi, caratterizzata da eritema ed edema moderati, spesso localizzati alle zone di contatto con la protesi, e da aspetto atrofico della mucosa; iv) cheilite angolare, spesso associata ad una delle varianti cliniche suddette, con eritema, edema ed erosione dell'angolo labiale; v) forme erosivo-ulcerative, che si osservano quasi esclusivamente negli immunocompromessi</p>
Balanite candidiasica	<p>Nel soggetto sano sessualmente attivo, l'infezione del glande può insorgere per contagio sessuale da una partner affetta da vulvo-vaginite candidiasica; negli altri casi è favorita da condizioni predisponenti (fimosi, diabete e altri fattori elencati nella tabella a pag. 289) che favoriscono la virulenza della <i>Candida</i> ed il passaggio dallo stato saprofitico a quello patogeno. L'esame obiettivo evidenzia la presenza di eritema del glande e del foglietto interno del prepuzio e la presenza di vescico-pustole e/o di papule puntiformi, talvolta erose ed essudanti, con il tipico orletto desquamativo periferico. In alcuni casi si possono osservare forme membranose, forme eritematose diffuse e forme erosive, con aspetti del tutto simili a quelli descritti per la candidiasi orale. Può coesistere o seguire l'interessamento delle pieghe inguinali e perianale⁴²</p>

(continua)

(segue)

Vulvo-vaginite candidiasica (VVC)	L'infezione da <i>Candida</i> è la seconda causa di vaginite dopo la vaginosi batterica ^{47,48} . Il 75% delle donne presenta almeno un episodio di VVC nell'arco della vita, il 40-50% più di un episodio e il 10% va incontro a recidive frequenti, senza apparenti fattori di rischio precipitanti ^{47,49} . Quando gli episodi di VVC sono > 4 all'anno si parla di VVC recidivante. La sintomatologia è caratterizzata da eritema, edema e piccole vescico-pustole confluenti a livello della cute vulvare, eritema ed edema della mucosa vulvare e vaginale e perdite biancastre cremose, con aspetto di ricotta; l'esame con lo speculum mostra generalmente una cervice indenne ⁷ . Si associano prurito, disuria a dispareunia. La diagnosi differenziale deve essere posta con: a) vaginosi batterica, legata a squilibrio dell'ecoambiente vaginale con scomparsa della normale flora lattobacillare e proliferazione di anaerobi e di <i>G. vaginalis</i> , caratterizzata da assenza di flogosi e perdite biancastre aderenti, a pH alcalino e con tipico odore di pesce marcio, accentuato dall'aggiunta di poche gocce di KOH 10%; b) vaginite da <i>T. vaginalis</i> , nella quale si osserva flogosi moderata della cute vulvare, le perdite sono giallastre o verdastre schiumose, l'esame con lo speculum mostra una flogosi vaginale e cervicale con aspetto "a fragola"; c) le vaginiti batteriche aspecifiche, che possono essere causate da molteplici specie batteriche, inclusi <i>Streptococcus spp.</i> , <i>S. aureus</i> e svariate enterobatteriacee
Candidiasi muco-cutanea cronica (CMC)	Questo termine comprende un gruppo eterogeneo di quadri clinici caratterizzati da infezioni candidiasiche multiple, croniche o recidivanti di cute, mucose ed annessi cutanei e da deficit dell'immunità cellulo-mediata e/o endocrinopatie o disordini autoimmuni ^{49,50} . La CMC non è una malattia a sé stante, ma piuttosto il quadro fenotipico di uno spettro di disordini, congeniti o acquisiti, il cui elemento unificante è rappresentato da una compromissione dell'immunità cellulo-mediata specifica contro la <i>Candida</i> ^{49,50}

Classificazione della candidiasi muco-cutanea cronica

Forme senza patologie associate	Sporadica oppure autosomica recessiva o dominante Inizio precoce. Lesioni più gravi nella forma dominante
Forme con endocrinopatie	<ul style="list-style-type: none"> - In corso di sindrome APECED (poliendocrinopatia autoimmune tipo 1). Eredità autosomica recessiva. Inizio precoce. La candidiasi è spesso la prima manifestazione della sindrome - In corso di malattie della tiroide
Forme associate a timoma	Inizio tardivo (dopo la terza decade). Frequente associazione con miastenia e patologie del midollo osseo
Forme associate ad altre condizioni	<ul style="list-style-type: none"> - In corso di sindrome iper-IgE - In corso di immunodeficienze (sindrome di DiGeorge, di Nezelof, agammaglobulinemia tipo Swiss, HIV-AIDS) - Associata a deficienza di zinco

Criteria diagnostici

Le candidiasi cutaneo-mucose possono simulare altre malattie cutanee.

Considerandone l'impatto sulla qualità di vita, il potenziale valore segnaletico di immunodepressione o di altre patologie sistemiche e il peso economico per il loro trattamento, è necessaria una diagnosi precoce ed accurata.

Criteria clinici (vedi quanto detto sopra a proposito delle dermatofitosi)

I dati anamnestici devono includere inoltre il rischio professionale (casalinga, barista, addetto ai servizi di ristorazione o di pulizia, parrucchiere, uso di indumenti e calzature occlusivi, lavoro in ambiente caldo-umido).

Indagini di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico il sospetto diagnostico va sempre confermato dagli accertamenti di laboratorio^{39, 42, 43, 52}.

I principali accertamenti di laboratorio prevedono, come per le dermatofitosi: i) esame microscopico diretto; ii) esame colturale.

Esame microscopico diretto. I funghi genere *Candida* si evidenziano come blastospore gemmanti, pseudoife (brevi filamenti costituiti da pochi segmenti, in genere con estremità arrotondate) e vere ife.

Esame colturale. Nel caso in cui si sospetti un'infezione fungina da *Candida*, il prelievo va seminato in doppio su terreni con e senza cicloeximide.

Il tempo di crescita delle varie specie di *Candida* è di 24-72 ore. Per l'identificazione di specie è necessario eseguire test di fermentazione degli zuccheri oppure impiegare terreni specifici per la identificazione di tali lieviti in base alla reazione con alcuni cromogeni. Solo in casi particolari è necessario ricorrere a tecniche di biologia molecolare e di tipizzazione del DNA, da eseguire in laboratori specializzati. *Poiché la Candida è un regolare commensale di cute e mucose, il suo isolamento in coltura non è di per sé diagnostico, ma deve essere supportato dalla presenza di numerose colonie e/o dalla positività dell'esame microscopico*^{39, 42, 43, 52}.

Altre indagini

Per la diagnosi di candidiasi superficiale non sono necessarie ulteriori indagini di laboratorio. Nella diagnosi differenziale delle onicomicosi può essere utile l'esecuzione dell'esame istologico della lamina ungueale. Occorre, tuttavia, ricordare che le infezioni da *Candida* possono essere segnaletiche di altre patologie sistemiche (v. sopra).

Nel sospetto di patologie sistemiche predisponenti, sarà necessario eseguire le indagini mirate all'accertamento di tali condizioni, soprattutto in presenza di infezioni croniche o recidivanti.

Gestione terapeutica

Oltre ai farmaci sistemici e topici ricordati a proposito delle dermatofitosi risultano efficaci nel trattamento delle candidosi superficiali anche i derivati polienici nistatina e amfoterina B. La scelta del trattamento solo topico o anche sistemico dipende dalla varietà anatomico-clinica dell'infezione e, nell'ambito della stessa varietà, dall'estensione ed espressione clinica della infezione.

Il *trattamento topico* con antimicotici nelle formulazioni opportune di soluzione, lozione, latte, gel o crema è sufficiente nella maggior parte dei casi. Risultano efficaci sia i derivati azolici che gli altri farmaci per uso topico, anche se l'uso di allilamine deve essere considerato di seconda scelta per la minore efficacia⁴¹⁻⁴³. La durata del trattamento varia in funzione della forma clinica: non deve essere inferiore a 2 settimane per le forme cutanee, mentre le lesioni mucose rispondono spesso più rapidamente. Per le onicomicosi il trattamento deve essere prolungato per 3-6 mesi ed è comunque preferibile associare la terapia orale. Nelle forme intertriginose umide, possono essere utili, nei primi giorni di terapia, i coloranti della

rosanilina in soluzione acquosa all'1-2%, che favoriscono l'essiccamento ed esercitano anche una certa azione antisettica sull'eventuale flora batterica associata.

Il *trattamento sistemico* è *consigliabile* nelle forme con lesioni multiple e/o nelle forme estese, nelle recidive ripetute e nella VVC, mentre è *indispensabile* nelle onico-perionissi, nelle forme follicolari suppurative, in quelle profonde croniche granulomatose e nella CMC. I derivati azolici (itraconazolo e fluconazolo) mostrano un'efficacia superiore a quella della terbinafina^{41, 42}. La nistatina in sospensione orale è indicata solamente nella terapia delle candidosi orale e del tratto gastroenterico, poiché agisce solo localmente e non viene assorbita. La durata del trattamento varia in funzione della forma clinica: non deve essere inferiore a 2 settimane per le forme cutanee; la VVC può rispondere anche alla somministrazione di una sola dose di 150 mg di fluconazolo⁴⁸. Nelle onicomicosi da *Candida* (a differenza delle forme da dermatofiti e da funghi non dermatofiti) risulta più efficace l'itraconazolo con regime pulsato; questo regime è associato ad una *forza di raccomandazione molto elevata*¹¹⁻¹³.

Fallimenti terapeutici

Fallimenti terapeutici sono registrati, in particolare quando sussistono fattori predisponenti sistemici importanti, soprattutto immunodepressione. Alcune specie di *Candida* presentano una ridotta sensibilità o una resistenza intrinseca agli azolici di uso corrente in dermatologia: *C. glabrata* e *C. krusei* sono naturalmente resistenti al fluconazolo e possono mostrare una bassa sensibilità agli altri azolici; altre specie possono divenire resistenti a seguito di trattamenti ripetuti nei soggetti immunocompromessi. In caso di resistenza farmacologica o intolleranza accertata, *possono essere presi in considerazione regimi alternativi o di associazione tra più antifungini*⁴².

Linee guida generali di prevenzione

Dal momento che le candidiasi non sono contagiose, ma derivano dalla virulentazione di flora residente, misure di isolamento e disinfezione dei fomite non sono abitualmente necessarie. Occorre invece agire sui fattori favorenti ambientali, riducendo la frequenza dei lavaggi e l'uso di calzature ed indumenti occlusivi, correggendo l'eventuale iperidrosi e mettendo in atto misure di prevenzione in caso di trattamento con antibiotici a largo spettro (fermenti lattici) o con corticosteroidi.

Pitiriasi versicolore

Definizione ed aspetti generali

Si tratta di una comune infezione ad andamento cronico-recidivante, non contagiosa, causata da miceti del genere *Malassezia*, lievito saprofito che si ritrova nello strato corneo e nell'acroinfundibolo del follicolo sebaceo, in particolare a livello di aree ricche di ghiandole sebacee come volto, cuoio capelluto, parte alta del tronco^{53, 54}.

L'affezione, diffusa in tutto il mondo, risulta rara prima della pubertà e predilige soggetti giovani-adulti, localizzandosi solitamente al torace.

Diagnosi

Clinica

Il quadro clinico è molto tipico ed è caratterizzato da chiazze a limiti ben netti, rotonde o ovalari, da 1 a 5 mm di diametro, isolate o confluenti in figurazioni policiclico-geografiche, ricoperte da squame furfuracee o pitiriasiche, non aderenti, facilmente sollevabili. Il colore delle lesioni varia dal bianco, al rosa, al camoscio, al caffè-latte, al bruno in funzione di diversi fattori, tra i quali tempo di comparsa delle lesioni, eventuale risposta infiammatoria dell'ospite, esposizione al sole, interazione del micete con il processo di melanogenesi, colore di pelle del paziente.

Indagini di laboratorio

Dopo l'anamnesi e l'esame clinico, il sospetto diagnostico va sempre confermato dagli accertamenti di laboratorio^{1-3, 24}.

Il principale accertamento di laboratorio è l'*esame microscopico diretto* che evidenzia grandi spore con doppia parete e tozzi filamenti (aspetto a "spaghetti e polpette di carne"). Per l'*esame colturale* è necessaria l'utilizzazione dei terreni contenenti acidi grassi a media o a lunga catena. Per le difficoltà di crescita e di identificazione delle colonie l'esame colturale viene eseguito presso laboratori specializzati e serve quasi esclusivamente per indagini epidemiologiche. L'osservazione con *luce di Wood* delle lesioni (fluorescenza giallo-verdastra) viene sempre meno utilizzata per la scarsa sensibilità.

Gestione terapeutica

Il *trattamento topico* risulta sufficiente nella maggior parte dei casi. Risultano efficaci tutti i prodotti per uso topico in precedenza elencati. Particolarmente indicate risultano le formulazioni in schiuma o shampoo per un periodo di trattamento di 10-15 giorni.

Il *trattamento sistemico* è consigliabile solo in forme molto estese e con numerose recidive. I migliori risultati si ottengono con itraconazolo (200 mg/die per 7 giorni) e con fluconazolo (150 mg 1 volta la settimana). Utile per prevenire la frequenti ripresa della malattia è l'utilizzo periodico (ogni 15-30 giorni) di antimicotici topici nelle formulazioni sopra-ricordate

Linee-guida generali e prevenzione

Rassicurare il paziente sulla benignità dell'affezione e sull'assenza di contagiosità. Per prevenire le recidive si consiglia di ridurre i fattori favorenti (sudore, iperseborrea, ecc.)

Bibliografia

- 1 Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger 1992 [Monografia].
- 2 Rippon JW. *Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. Philadelphia: Saunders 1989 [Monografia].
- 3 Crissey, JT, Lang, H, Parish LC. *Manual of medical mycology*. Cambridge: Blackwell Science 1995 [Monografia].

- 4 Higgins EM, Fuller LC, Smith CH. *Guidelines for the management of tinea capitis*. Br J Dermatol 2000;143:53-8 [Linee Guida].
- 5 Drake LA, Dine SM, Farmer ER, et al. *Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: tinea capitis and tinea barbae*. J Am Acad Dermatol 1996;34:290-4 [Linee Guida].
- 6 Madans V, Walker L. *An audit of the management of tinea capitis using the British Association of Dermatologists' guidelines*. Int J Dermatol 2007;46:547 [Linee Guida].
- 7 Seebacher C, Abeck D, Brasc J, et al. *Tinea capitis: ringworm of the scalp*. Mycoses 2007;50:218-26 [Linee Guida].
- 8 Seebacher C, Abeck D, Brasc J, et al. *Tinea capitis. Leitlinie der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene*. AWMF online [Linee Guida].
- 9 Drake LA, Dine SM, Farmer ER, et al. *Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: tinea corporis, tinea cruris, tinea faciei, tinea manuum and tinea pedis*. J Am Acad Dermatol 1996;34:282-6 [Linee Guida].
- 10 Seebacher C, Abeck D, Brasc J, et al. *Tinea der freien Haut. Leitlinie der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene*. AWMF online [Linee Guida].
- 11 Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. *Guidelines for treatment of onychomycosis*. Br J Dermatol 2003;148:402-10 [Linee Guida].
- 12 Seebacher C, Abeck D, Brasc J, et al. *Onychomycosis*. Mycoses 2007;50:321-7 [Linee Guida].
- 13 Rajpar SF, Abdullah A. *Management of onychomycosis and awareness of guidelines among dermatologists*. Br J Dermatol 2006;155:1080-2 [Position Paper].
- 14 Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, et al.; Taskforce on Onychomycosis Education. *Treatment options—development of consensus guidelines*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19(Suppl 1):25-33 [Position Paper].
- 15 Seebacher C, Korting HC. *Dermatological guidelines: 10 years of experience in Germany*. Mycoses 2007;50:422-5 [Studio prospettico osservazionale].
- 16 Romano C, Gianni C, Difonzo EM. *Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985-2000*. Mycoses 2005;48:42-4 [Studio osservazionale].
- 17 Aste N. *Incidenza delle onicomicosi nella patologia ungueale*. Micologia Dermatologica 1996;10:47-51 [Studio prospettico osservazionale].
- 18 Siqueira ER, Ferreira JC, Maffei CM, et al. *Occurrence of dermatophyte, in nails, feet, and hands of university students*. Rev Soc Bras Med Trop 2006;39:269-71 [Review sistematica].
- 19 Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, et al.; European Onychomycosis Observatory. *Epidemiology and clinical classification of onychomycosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19(Suppl 1):8-12 [Review sistematica].
- 20 Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. *Patients at risk of onychomycosis - Risk factor identification and active prevention*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19(Suppl 1):13-6 [Review sistematica].
- 21 Zaias N. *Onychomycosis*. Dermatol Clin 1985;3:445-51 [Review sistematica].
- 22 Baran R, Hay R, Tosti A, et al. *A new classification of onychomycosis*. Br J Dermatol 1998;139:567-71 [Review sistematica].
- 23 Gupta A, Tu L. *Dermatophytes: diagnosis and treatment*. J Am Acad Dermatol 2006;54:1050-5 [Review sistematica].

- 24 Fisher F, Cook NB. *Fundamentals of diagnostic mycology*. Philadelphia: WB Saunders 1998 [Monografia].
- 25 Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. *Antifungal agents: an overview. Part I*. J Am Acad Dermatol 1994;30:677-98 [Review sistematica].
- 26 Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. *Antifungal agents: an overview. Part II*. J Am Acad Dermatol 1994;30:911-33 [Review sistematica].
- 27 Gupta, AK, Cooper, EA. *Update in antifungal therapy of dermatophytosis*. Mycopathologia 2008;166:353 [Review sistematica].
- 28 Fuller LC Child FJ, Midgley G et al. *Diagnosis and management of scalp ringworm*. BMJ 2003;326:539 [Review sistematica].
- 29 Fleece, D, Gaughan, JP, Aronoff, SC. *Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials*. Pediatrics 2004;114:1312-5 [Review sistematica].
- 30 Roberts BJ, Friedlander SF. *Tinea capitis: a treatment update*. Pediatric Ann 2005;34:191-200 [Review sistematica].
- 31 López-Gómez S, Del Palazio A. *Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children*. Int J Dermatol 1994;33:743-7 [Studio randomizzato in doppio cieco].
- 32 Friedlander SF, Aly R, Krafchik B, et al. *Terbinafine in the treatment of Trichophyton tinea capitis: a randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study*. Pediatrics 2002;109: 602-7 [Studio randomizzato in doppio cieco].
- 33 Gupta AK, Ginter G. *Itraconazole is effective in the treatment of tinea capitis caused by Microsporum canis*. Pediatr Dermatol 2001;18:519-22 [Review sistematica].
- 34 Reinel D, Clarke C. *Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly*. Clin Exp Dermatol 1992;17(Suppl 1):44-9 [Studio randomizzato].
- 35 Baran R, Feuilhade M, Detry A, et al. *A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region*. Br J Dermatol 2000;142:1177-83 [Studio randomizzato].
- 36 Evans EGV, Sigurgeirsson B. *Double blind, randomised study comparing continuous terbinafine with intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis*. Br Med J 1999;318:1031-5 [Studio randomizzato in doppio cieco].
- 37 Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JP et al. *Long-term effectiveness of treatment terbinafine vs itraconazole in onychomycosis. Blinded prospective follow-up study*. Arch Dermatol 2002;138: 353-7 [Studio randomizzato in doppio cieco].
- 38 Baran R, Kaoukhov A. *Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:21-9 [Review sistematica].
- 39 Vazquez JA, Sobel JD. *Candidiasis*. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, editors. *Clinical mycology*. Oxford University 2003, pp 143-87 [Capitolo di libro].
- 40 Kauffman CA. *Candidiasis*. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23rd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007, chapter 359 [Capitolo di libro].
- 41 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2009;48:503-35 [Linee Guida].

- 42 Hidalgo JA, Vazquez JA. *Candidiasis*. <http://emedicine.medscape.com/article/213853-print>: Jan 11, 2010 [Review].
- 43 Dugdale DC. *Cutaneous candidiasis*. MedlinePlus Medical Encyclopedia <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/print/ency/article/000880.htm> [Review].
- 44 Marodi L, Johnston RB Jr. *Invasive Candida species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defence mechanisms*. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:693-7 [Review sistematica].
- 45 Binazzi M, Santoianni P, Calandra P, et al. *Manuale di dermatologia e venereologia*. Bologna: Società Editrice Esculapio 1990 [Monografia].
- 46 de Repentigny L, Lewandowsky D, Jolicoeur P. *Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection*. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:729-59 [Review].
- 47 Sobel JD. *Vulvovaginal candidosis*. *Lancet* 2007;369:1961-71 [Review].
- 48 Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006*. *MMWR* 2006;55:54-6 [Linee Guida].
- 49 Papini M, Boncio L. *Infezioni fungine della cute e degli annessi*. In: Lotti T, Greco A, De Martino M, a cura di. *Dermatologia pediatrica*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2009, pp. 449-66 [Capitolo di libro].
- 50 Robles DT, Olson JM, Hornubutg RL et al. *Candidiasis, chronic mucocutaneous*. <http://emedicine.medscape.com/article/1091928-print>. Jan 15, 2008 [Review].
- 51 Pulvirenti N, Musumeci ML, Micali G. *Candidosi*. In: Lotti TM, a cura di. *Le micosi superficiali*. Milano: UTET Periodici Scientifici 1996, pp. 227-35 [Capitolo di libro].
- 52 Papini M. *Diagnosi di laboratorio delle micosi superficiali*. In: Lotti TM, a cura di. *Le micosi superficiali*. Milano: UTET Periodici Scientifici 1996, pp. 33-8 [Capitolo di libro].
- 53 Drake LA, Dine SM, Farmer ER, et al. *Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Pityriasis (tinea) versicolor*. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:287-9 [Linee Guida].
- 54 Faggi E, Farella V, Sagone M, et al. *Pityrosporum ovale: isolamento mediante coltura per impronta diretta e indagine sierologica in soggetti sani (asintomatici)*. *Micologia Dermatologica* 1994;8:73-81 [Studio prospettico osservazionale].

Parassitosi e zoonosi

S. Veraldi, L. Valenzano, A. Morrone

PEDICULOSI DEL CAPO

Definizione ed aspetti generali

Le pediculosi sono infestazioni causate da pidocchi. *Pediculus humanus capitis* e *Pediculus humanus corporis* sono, dal punto di vista morfologico, molto simili tra loro, e causano, rispettivamente, la pediculosi del capo e la pediculosi del corpo (o dei vestiti). *Phthirus pubis* (chiamato in passato anche *Phthirus pubis*, *Phthirus pubis*, *Phthirus inguinalis* e *Pediculus pubis*) è responsabile della pediculosi del pube.

Epidemiologia¹⁻⁴

Dati epidemiologici relativamente affidabili sono disponibili solo per la pediculosi del capo. La pediculosi del corpo è molto rara nei paesi occidentali industrializzati, dove colpisce quasi esclusivamente i senza fissa dimora. Non esistono dati epidemiologici relativi alla pediculosi del pube. La pediculosi del capo è diffusa in tutto il mondo: l'incidenza è di centinaia di milioni di casi l'anno. Negli Stati Uniti sono colpiti ogni anno 8-10 milioni di persone. In Europa, la prevalenza nella popolazione generale è dell'1-3%. In Italia, i casi di pediculosi denunciati fino al 1991, anno in cui è cessata l'obbligatorietà della denuncia, erano alcune migliaia l'anno. Tuttavia, una stima indiretta, più realistica, può essere fatta valutando il numero di confezioni di prodotti per il trattamento delle pediculosi venduti ogni anno, e cioè circa 1.500.000. Questo dato suggerisce che circa il 2,5% della popolazione italiana è affetta ogni anno da pediculosi; oltre l'85% dei casi è costituito dalla pediculosi del capo. La pediculosi del capo è meno frequente negli individui con pelle scura e capelli molto ricci. Questo sarebbe dovuto al maggior quantitativo di sebo, e quindi al pH più acido della cute del cuoio capelluto e, soprattutto, alla morfologia del fusto dei capelli degli individui con pelle scura: *Pediculus humanus capitis* De Geer si è ancestralmente adattato a vivere soprattutto su capelli cilindrici e a sezione rotondeggiante, come quelli dei caucasici.

La pediculosi del capo, pur potendo colpire tutte le età, è di gran lunga più frequente in bambini di età compresa tra i 4 e i 12 anni, cioè quando la funzionalità delle ghiandole sebacee è ancora ridotta. La malattia è frequente soprattutto nei bambini che frequentano le

comunità (asili, scuole elementari e medie, collegi). Il maggior numero di casi, talvolta sotto forma di sub-epidemie o di epidemie vere e proprie, si registra durante il periodo scolastico (in Italia, da ottobre a maggio). Il clima è un fattore predisponente secondario, sebbene la pediculosi del capo sia più frequente nei climi temperati e caldi: questo è dovuto al fatto che il pidocchio del capo vive bene alla temperatura di 29-30°C; a temperature inferiori a 25°C questo pidocchio non ovidepone.

La pediculosi del capo è lievemente più frequente nelle femmine. Le madri sarebbero più colpite dei padri a causa dei contatti più frequenti e ravvicinati con i figli.

Una sicura correlazione con la scarsa igiene non è mai stata dimostrata.

L'infestazione si contrae in seguito a contatti interpersonali diretti, più raramente tramite cappelli, pettini, spazzole, asciugamani, cuscini e cuffie.

La pediculosi del pube colpisce soprattutto maschi sessualmente attivi, di età compresa tra 18 e 55 anni. Data l'importanza epidemiologica della pediculosi del capo, limiteremo a quest'ultima la nostra trattazione.

Fisiologia del *Pediculus humanus capitis*

Adulto	<p>Popolarmente noto come <i>pidocchio del capo</i>, ha forma ovoidale, è appiattito in senso dorso-ventrale ed è privo di ali. Il maschio è lungo 2-3 mm, la femmina 3-4 mm. Il tarso termina con uncini dentellati a pinza, che afferrano con maggiore facilità i peli a sezione cilindrica, tipica dei caucasici, piuttosto che ovale, tipica degli individui con pelle scura. <i>Pediculus humanus capitis</i> è un ectoparassita obbligato permanente e strettamente ospite-specifico: attua infatti l'intero ciclo vitale sul cuoio capelluto dell'uomo. Pidocchi che infestano altre specie animali, se trasferiti sull'uomo, non riescono a portare a termine il loro ciclo di sviluppo. Il pidocchio abbandona l'ospite solo quando è costretto a trasferirsi su un nuovo ospite: questo succede, per esempio, in caso di febbre alta e prolungata o dopo la morte dell'ospite.</p> <p><i>Pediculus humanus capitis</i> vive 3-6 settimane, eccezionalmente 8, e muore in 1-3 giorni se lontano dall'ospite. Il pidocchio del capo è un insetto ematofago in tutti gli stadi di sviluppo: si nutre ogni 2-3 ore, contrariamente a <i>Pediculus humanus corporis</i>, che si ciba non più di 1-2 volte al giorno. Una femmina succhia circa 1 mg di sangue al giorno. Le feci del pidocchio del capo si presentano sotto forma di una finissima polvere di colore bruno che si può talvolta riscontrare sul colletto delle camicie o sul cuscino. Analoga presentazione sulla biancheria intima hanno le feci del pidocchio del pube.</p> <p><i>Pediculus humanus capitis</i> non trasmette malattie</p>
Uova	<p>Ventiquattro ore dopo la fecondazione, la femmina comincia a deporre le uova, chiamate <i>lendini</i>; ne sono deposte da 3 a 10 al giorno, eccezionalmente fino a 20. Nel corso della vita, una femmina può deporre complessivamente 55-300 lendini. Queste ultime vengono saldamente ancorate con il polo inferiore alla base del capello, in corrispondenza dell'ostio follicolare, mediante un secreto sintetizzato da ghiandole colleteriche, annesse all'apparato riproduttore. Le lendini sono ovali o piriformi, opache e di colore grigiastro, quando vitali, mentre si presentano biancastre e semi-trasparenti dopo la fuoriuscita della ninfa. Il polo distale presenta un opercolo con piccoli fori attraverso cui passa l'aria. Le lendini sono sempre posizionate con l'opercolo verso l'esterno. Le dimensioni delle uova sono di 0,5-1 mm di lunghezza x 0,3 mm di larghezza: sono quindi ben visibili a occhio nudo. Sul fusto del capello le lendini sono disposte a <i>fila indiana</i> o a <i>grani di rosario</i>, in numero di 2-3. Le uova schiudono dopo 7-10 giorni. Una volta schiuse, le lendini vuote rimangono adese al capello, seguendo nella sua crescita. La distanza delle lendini dall'ostio follicolare permette di calcolare da quanto tempo dura l'infestazione.</p>
Neanidi	<p>Le neanidi, forme giovanili, si liberano forando l'opercolo delle lendini per mezzo di piccoli uncini, hanno successivamente tre mute, in cui è sostituita la cuticola, e si trasformano in adulti in 8-10 giorni. Le neanidi diventano adulte senza cambiare morfologia – se non per le dimensioni, che sono minori, e per l'assenza degli organi genitali – habitat e comportamento.</p>

Diagnosi

La diagnosi di pediculosi del capo è, nella grande maggioranza dei casi, facile: il paziente tipico è un bambino che presenta un prurito intenso, localizzato soprattutto alla regione temporale, retro-auricolare e nucale. L'esame obiettivo evidenzia la presenza delle lendini, che sono saldamente adese al fusto del capello. Gli adulti sono in piccolo numero (generalmente fino a 4, eccezionalmente fino a 10) o non osservabili. Il riscontro delle lendini può essere difficile nei bambini con capelli molto chiari. La presenza delle lendini non sempre costituisce un marker di infestazione in fase attiva: come riferito precedentemente, le uova possono persistere vuote, adese al fusto dei capelli, per settimane dopo la terapia⁵. In uno studio prospettico condotto in 1729 bambini in età scolare, Williams et al.⁶ osservarono che solo il 18% dei bambini nei quali erano state riscontrate lendini presentava un'infestazione in fase attiva. Un criterio che può essere utilizzato è la distanza delle lendini dal cuoio capelluto. Secondo i *Centers for Disease Control* (CDC) di Atlanta, la diagnosi di pediculosi in atto può essere fatta solo quando la maggior parte delle lendini è a una distanza inferiore a 6-6,5 mm dal cuoio capelluto². Inoltre, i CDC non consigliano alcun trattamento se la maggior parte delle lendini si riscontra a una distanza superiore a 8 mm dal cuoio capelluto². Alcuni autori ritengono che la diagnosi di certezza di pediculosi in atto possa essere posta solo quando si riscontra almeno un adulto in movimento⁷. L'utilizzo di un pettine a denti ravvicinati, con una distanza tra i denti inferiore a 0,3 mm, su capelli bagnati, può essere utile per la diagnosi, in quanto permette l'identificazione degli adulti in proporzione doppia rispetto ai casi diagnosticati con la sola ispezione diretta^{8,9}. Nei casi dubbi, l'esame microscopico delle lendini è dirimente.

Clinica

Pediculus humanus capitis infesta quasi esclusivamente il cuoio capelluto. In pazienti con infestazioni di lunga data, il pidocchio del capo è stato eccezionalmente riscontrato anche alle sopracciglia, alle ciglia, alla barba, alle ascelle e al pube. Il sintomo caratteristico della pediculosi del capo è il prurito. Tuttavia, questo non è sempre presente, e può essere un sintomo a insorgenza tardiva, quando l'infestazione è massiva. Il prurito può essere diffuso a tutto il cuoio capelluto oppure essere localizzato alle regioni temporo-parietale, retro-auricolare e occipitale. Inoltre, si può estendere alla parte superiore del dorso e alle spalle (*prurito a mantellina*) e, più raramente, alla fronte, alle orecchie e al collo. In alcuni casi può essere molto intenso. Questo spiega perché si possano riscontrare escoriazioni e abrasioni lineari da grattamento, croste – esito di pregresse lesioni siero-ematiche – follicoliti pustolose e impetiginizzazione. Il prurito della pediculosi del pube è molto più frequente e altrettanto intenso. La *plica polonica* era una sorta di casco essudante e squamo-crostoso, maleodorante, costituito da capelli conglutinati e miriadi di pidocchi e lendini.

Complicanze

Le follicoliti pustolose e l'impetiginizzazione testimoniano una sovrinfezione batterica, generalmente da *Staphylococcus aureus* nel mondo occidentale industrializzato e da *Streptococcus beta-hemolyticus* di gruppo A nei paesi del Terzo Mondo. Nei paesi poveri con clima

caldo-umido, in presenza di un'impetigine del cuoio capelluto, è sempre da prendere in considerazione la possibilità di una pediculosi pregressa o in atto². Le linfangiti e le linfadeniti regionali (occipitale e/o latero-cervicale) sono rare e si osservano soprattutto nei paesi con clima caldo-umido.

Diagnosi differenziale

La pediculosi del capo può talvolta entrare in diagnosi differenziale con forfora, dermatite seborroica, pseudotigna amiantacea, tricoressi nodosa, monilethrix e, soprattutto, con hair casts. Nei rarissimi casi di interessamento ascellare, si deve prendere in considerazione la tricomicosi palmellina.

Gestione terapeutica

Terapia topica

Numerosi sono i topici che si utilizzano per il trattamento della pediculosi del capo. Tuttavia, molti di questi non presentano una base di evidenza dell'efficacia e del profilo di sicurezza e tollerabilità. Una revisione Cochrane pubblicata nel 2001¹⁰ dimostrò che, su 71 articoli pubblicati, relativi a studi clinici sull'efficacia di vari prodotti topici per il trattamento della pediculosi del capo, solo 4 soddisfacevano i criteri di inclusione. In base a questa revisione, solo le piretrine, la permetrina e il malathion possono essere considerati efficaci nella pediculosi del capillizio.

Piretrine. Sono una miscela di composti derivati da *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Agiscono bloccando la ripolarizzazione dei canali del sodio nei neuroni del pidocchio, portandolo alla paralisi e alla morte. Presentano un'attività ovicida dell'82-95%¹¹. Le piretrine sono parzialmente instabili alla luce e al calore. Possono essere utilizzate anche nel lattante, dato l'assorbimento minimo, compreso tra < 1 e 2%; eccezionalmente possono causare dermatiti irritative da contatto. Sul mercato italiano esiste una formulazione in schiuma che contiene piretrine naturali allo 0,165% associate al piperonil-butossido all'1,65%: questa combinazione aumenta l'efficacia e riduce lo sviluppo di resistenze, attualmente ancora rarissime¹².

Permetrina. È una combinazione di isomeri delle piretrine, modificate chimicamente al fine di migliorarne la stabilità alla luce e al calore; presenta un meccanismo d'azione sovrapponibile a quello delle piretrine^{12,13}. Non sono stati fino a oggi pubblicati studi clinici che abbiano dimostrato una maggiore efficacia della permetrina nei confronti delle piretrine e del malathion. Tuttavia, la permetrina presenta una minore attività ovicida rispetto alle piretrine (circa 70%)¹¹. L'assorbimento è scarso (< 1-2%); inoltre, le modeste quantità assorbite sono rapidamente degradate dalle esterasi. Anche la permetrina è considerata sicura nei lattanti¹⁴. Un problema emergente è l'aumento sia *in vitro* sia *in vivo* delle resistenze^{15,16}; non sono peraltro noti i meccanismi con cui queste si sviluppano. Inoltre, è da notare che sono state segnalate resistenze crociate permetrina-malathion¹⁷. Le permetrine possono causare, seppur raramente, reazioni locali, come prurito, bruciore ed eritema; non sono stati riportati importanti eventi avversi sistemici¹⁰.

Malathion. Appartiene alla classe degli inibitori organofosforici delle colinesterasi. Il malathion provoca un accumulo di acetilcolina a livello del recettore; ciò comporta la morte

del parassita e delle uova. Il malathion è stato approvato per il trattamento delle pediculosi dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 1999, peraltro dopo essere stato precedentemente tolto dal commercio a causa di problemi legati alla concentrazione utilizzata e al tempo di applicazione. È stato considerato per molti anni uno dei farmaci più efficaci per il trattamento della pediculosi del capo¹⁰. Secondo alcuni autori¹⁸, il malathion dovrebbe essere utilizzato solo se le piretrine o la permetrina non sono risultate efficaci. Tuttavia, sono stati segnalati, soprattutto negli ultimi anni, numerosi casi di resistenza. A nostra conoscenza, la resistenza al malathion fu segnalata per la prima volta nel 1972¹⁹. Da allora, sono stati segnalati vari casi aneddotici²⁰⁻²³. Tuttavia, nel 1999, Downs et al.²⁴ osservarono un fallimento terapeutico nel 64% di un gruppo di bambini del Galles. Questi autori osservarono inoltre che la resistenza al malathion era crociata con la permetrina. È stato ipotizzato che lo sviluppo di resistenza da parte del pidocchio del capo consista nella sintesi di un'esterasi.

L'odore sgradevole, riconoscibile, e l'infiammabilità – per cui, dopo il lavaggio, è necessario evitare l'utilizzo dell'asciugacapelli – sono problematiche secondarie rispetto allo sviluppo delle resistenze. Non sono state accertate l'efficacia e la sicurezza in bambini di età inferiore a sei anni. Non sono attualmente disponibili studi di confronto tra malathion e piretrine per quanto riguarda l'efficacia ovicida. In uno studio, il malathion ha dimostrato un'attività ovicida dell'85%, dopo un tempo di applicazione di 12 ore²⁵. Negli studi clinici valutati nella meta-analisi della Cochrane¹⁰, il malathion è stato utilizzato esclusivamente nella formulazione in lozione, con un tempo di applicazione di almeno 12 ore. La valutazione della Cochrane di 12 studi clinici a cui hanno partecipato 803 pazienti totali non ha evidenziato eventi avversi importanti, sebbene il 10% dei pazienti abbia sviluppato reazioni minori, come eritema, comparsa di forfora, formicolii e congiuntivite irritativa¹⁰.

Altri topics

L'associazione dimeticone al 4%-cicloteticone al 96%, silicone lineare il primo e ciclico il secondo, blocca la respirazione del pidocchio: applicato sul cuoio capelluto, il cicloteticone evapora, lasciando in sede il dimeticone, che blocca in modo irreversibile le stime respiratorie del pidocchio, con conseguente morte dell'insetto per asfissia. Questa associazione si può utilizzare in gravidanza e in allattamento, in quanto il prodotto non viene assorbito. Lo sviluppo di resistenze, date le caratteristiche del prodotto, è teoricamente impossibile. Sono peraltro possibili le non-risposte²⁶. La letteratura sull'associazione benzoato di benzile al 10%-terpineolo al 5%-quassio al 5% in shampoo è assai scarsa. Questa associazione è meno efficace nelle pediculosi rispetto alla scabbia². In passato era molto utilizzato in Gran Bretagna il carbaryl all'1% in lozione; attualmente, il suo impiego è limitato a causa del notevole aumento delle resistenze²⁷. Il difenotrin allo 0,23% in shampoo è ancora molto utilizzato in Italia, nonostante la letteratura molto scarsa².

L'utilizzo degli shampoo è sconsigliato da diversi autori¹¹ per vari motivi: a) il tempo di contatto con il cuoio capelluto troppo breve: nelle linee-guida terapeutiche proposte nel 2004 da Gelmetti, Veraldi e Scanni, si consiglia un tempo di contatto del topico sul cuoio capelluto di 8-12 ore²; b) la minore concentrazione del principio attivo, che è inevitabilmente e notevolmente diluito dall'acqua; c) la capacità di penetrazione del principio attivo diminuisce

quando il pidocchio è immerso in acqua; d) l'utilizzo non corretto favorisce lo sviluppo di resistenze. Burgess²⁸ ha sostenuto che in studi clinici controllati nessuna formulazione in shampoo ha dimostrato di essere efficace. Inoltre, in alcuni studi, gli shampoo medicati hanno, paradossalmente, presentato un'efficacia clinica inferiore agli shampoo non medicati²⁸.

Il lindano era commercializzato all'1% in lozione e in shampoo; è stato abbandonato in quanto neurotossico^{29,30}. L'ossido di mercurio al 2% in unguento si utilizza quasi esclusivamente nelle pediculosi delle ciglia.

Infine, alcuni anni fa è stato pubblicato uno studio relativo all'utilizzo di una lozione che provoca una sorta di "asfissia" dell'adulto e delle uova³¹.

Terapia orale

In passato è stato utilizzato il sulfametossazolo/trimetoprim. Per quanto riguarda l'ivermectina, fino a oggi non sono stati pubblicati studi controllati^{18,32}.

Terapia fisica

Come riferito precedentemente, i pettini hanno un'utilità diagnostica. Gli studi di confronto fino a oggi pubblicati hanno dimostrato che i risultati terapeutici ottenuti con i pettini o con le spazzole elettriche sono inferiori ai comuni pediculocidi³³.

SCABBIA

Definizione ed aspetti generali

La scabbia è un'infestazione causata dalla penetrazione e dalla migrazione nell'epidermide della femmina gravida di *Sarcoptes scabiei hominis*, conosciuto popolarmente come *acaro della scabbia*.

Epidemiologia

Ogni anno si registrano nel mondo circa 300 milioni di nuovi casi. La prevalenza è altissima in alcune aree geografiche, come l'America Centrale (in alcuni villaggi la prevalenza è del 90-100%) e l'Australia, tra gli Aborigeni (circa il 50%). La scabbia è frequente soprattutto nei paesi poveri, negli istituti geriatrici, nei pazienti immunodepressi e negli individui con scarsa igiene personale.

Eziopatogenesi

Sarcoptes scabiei hominis è un endoparassita (anche se la parassitazione è limitata all'epidermide) obbligato, permanente e ospite-specifico: attua infatti l'intero ciclo vitale nella cute dell'uomo. Non è ematofago e non trasmette malattie. L'acaro ha forma rotondeggiante e colore brunastro. Il maschio è lungo 0,2 mm, la femmina 0,4 mm: non sono, quindi, visibili a occhio nudo. *Sarcoptes scabiei hominis* vive nell'epidermide 4-6 settimane, a temperature

superiori a 31°C. Fuori dall'epidermide sopravvive 24-48 ore. In un paziente con scabbia si possono riscontrare da 4 a 12 acari; questo numero raggiunge le migliaia o i milioni nei pazienti con scabbia norvegese.

Il ciclo biologico può essere così schematizzato: dopo l'accoppiamento, il maschio muore. La femmina scava un cunicolo nell'epidermide, lineare o serpiginoso, di lunghezza variabile da pochi mm a 1,5 cm, alla fine del quale scava una cavità di forma rotondeggiante (*vescicola perlacea*), dove depone le uova. Queste hanno dimensioni di 0,1 x 0,05 mm e sono di colore giallastro-grigio. Ne sono prodotte 1-2/die e da 30 a 80 per ciclo vitale. Le uova schiudono dopo 2-4 giorni. Il numero di uova per paziente è compreso tra 4 e 25. Successivamente si sviluppano larve, ninfe e, infine, gli adulti.

La patogenesi del prurito associato alla scabbia è solo in parte conosciuta: si ritiene che sia il risultato clinico di una sensibilizzazione nei confronti di enzimi proteolitici e idrolitici sintetizzati dalle femmine per la costruzione dei cunicoli, ma anche di una sensibilizzazione nei confronti di prodotti liberati dall'acaro durante il ciclo di sviluppo o alla sua morte. Anche i movimenti dell'acaro potrebbero causare il prurito. Questo spiegherebbe il prurito notturno: l'acaro si sposta quando aumenta la temperatura dell'epidermide.

Diagnosi

La diagnosi di scabbia è, nella maggioranza dei casi, facile: il paziente tipico è un adulto con cunicoli e lesioni escoriate da grattamento localizzate in aree caratteristiche. Il paziente riferisce un prurito intenso, con peggioramento notturno. Spesso altri membri della famiglia o della comunità in cui vive il paziente presentano un quadro clinico simile.

La diagnosi clinica è confermata dall'esame parassitologico, che consiste nel grattamento delle aree colpite dall'infestazione e nella ricerca, al microscopio ottico, dell'adulto e/o delle uova e/o delle feci (*scibale*) nel materiale che è stato raccolto. La dermatoscopia può costituire, nei casi dubbi, un valido complemento diagnostico.

Clinica

La scabbia è caratterizzata da un prurito molto intenso ed è una malattia molto contagiosa: si trasmette per contatto diretto, con i rapporti sessuali e tramite indumenti o effetti lettereci. Le localizzazioni più caratteristiche della scabbia sono le ascelle (soprattutto i pilastri anteriori), i polsi, gli spazi interdigitali delle mani, le areole mammarie, i fianchi, il pene e lo scroto. Meno frequentemente coinvolti sono gli arti inferiori: l'interessamento delle piante dei piedi è eccezionale. In tutte queste aree si possono reperire i cunicoli (tragitti lievemente rilevati ed eritematosi, lineari o tortuosi, di lunghezza variabile da pochi mm a 1,5 cm) e/o le vescicole perlacee (lesioni papulose, lievemente eritematose, di forma rotondeggiante, di pochi mm di diametro, a superficie liscia). Tuttavia, non è raro riscontrare solo escoriazioni e abrasioni lineari da grattamento. Agli spazi interdigitali delle mani la scabbia si estrinseca soprattutto sotto forma di lesioni squamo-crostose. Se la malattia cronicizza, il grattamento protratto fa sì che si sviluppino lesioni francamente nodulari, localizzate soprattutto al pene e allo scroto, ma anche ai gomiti, alle areole mammarie e ai glutei. Dal punto di vista istopatologico, questi noduli possono presentare aspetti simili ai granulomi da corpo estraneo.

Scabbia del bambino. Il cuoio capelluto e il volto sono caratteristicamente colpiti nel lattante, presumibilmente a causa dell'allattamento, in seguito a un contatto diretto con le mammelle delle madri colpite dall'infestazione. Nel lattante e nel bambino piccolo non è rara anche la localizzazione ai piedi, in particolare alle piante, sotto forma di lesioni papulo-vescicolose, in alcuni casi anche francamente bollose.

Scabbia norvegese. Questa varietà, chiamata anche *crostosa*, colpisce quasi esclusivamente pazienti defedati, gravemente immunodepressi e cachettici. L'infestazione è massiva: si possono riscontrare migliaia di acari per cm² e milioni sulla superficie cutanea. Dal punto di vista clinico, la scabbia norvegese è caratterizzata da lesioni squamo-crostose e ipercheratosiche localizzate alle sedi tipiche o diffuse o generalizzate. Possono essere coinvolti anche il cuoio capelluto e la pianta dei piedi. Il prurito è paradossalmente lieve o assente. Questa forma di scabbia entra in diagnosi differenziale con gli eczemi cronizzati e la psoriasi.

Scabbia "cubana". Questa varietà di scabbia ha avuto, 10-15 anni fa, una notevole diffusione, soprattutto in caucasici di sesso maschile, di età compresa tra 25 e 55 anni, di livello economico-sociale medio-alto, in ottime condizioni generali di salute, immunocompetenti ed eterosessuali: questi soggetti si recavano a Cuba prevalentemente per turismo sessuale. La scabbia cubana è caratterizzata da un tempo di incubazione molto variabile, spesso lungo (anche due mesi), dalla frequente assenza di cunicoli, dalla presenza di lesioni da grattamento e di noduli più o meno infiammatori, a insorgenza precoce, soprattutto al pene e allo scroto. Il prurito compare tardivamente rispetto al momento del presunto contagio, è diffuso, intenso, spesso in aree non comunemente interessate dalla scabbia classica, come le cosce e le gambe. È stata avanzata l'ipotesi che il prurito possa costituire una sorta di estrinsecazione clinica di sensi di colpa (rapporti sessuali extra-coniugali, mercenari, ...). La contagiosità è scarsa o molto scarsa. L'esame parassitologico è positivo in percentuali molto variabili (dal 20 al 100%). Non raramente la diagnosi è possibile in base all'anamnesi e per esclusione di altre malattie caratterizzate da prurito. Quando presente, *Sarcoptes scabiei hominis* presenta morfologia e dimensioni apparentemente normali. La resistenza alle terapie è frequente e notevole. Molto si è discusso circa la reale esistenza della scabbia cubana. È stato ipotizzato che possa essere causata da acari diversi da *Sarcoptes scabiei hominis* o, addirittura, che non sia causata da acari. È più probabile che questa scabbia sia una dermatite infiammatoria dovuta a una reazione irritativa-allergica a prodotti metabolici e/o necrotici degli acari in individui iper-reattivi o francamente allergici ³⁴.

Complicanze

Sovrinfezioni batteriche. Le sovrinfezioni batteriche, soprattutto da *Staphylococcus aureus*, non sono rare. Come riferito precedentemente, in alcune aree dell'America Centrale, come il Nicaragua e Trinidad, la prevalenza della scabbia è del 90-100%: in alcuni villaggi è colpita tutta la popolazione. Il grattamento cronico, a causa del prurito, provoca la comparsa di sovrinfezioni cutanee croniche, soprattutto da *Streptococcus pyogenes*, che si complicano dapprima in glomerulonefriti acute, quindi in glomerulonefriti croniche, che evolvono in insufficienza renale cronica. In questi paesi, una causa frequente di morte in età pediatrica è l'insufficienza renale post-streptococcica, a causa della pressoché totale mancanza di centri

per la dialisi. In alcune aree dell'America Centrale la scabbia è, seppur indirettamente, una delle principali cause di mortalità infantile³⁵⁻³⁷!

Reazioni idiche post-scabbia. Sono caratterizzate da papule e noduli accompagnati da prurito intenso e persistente. Sono dovute a una reazione irritativa-allergica a prodotti metabolici liberati dagli acari durante il loro ciclo vitale o alla loro morte, in individui iper-reattivi o francamente allergici. Nelle reazioni idiche l'esame parassitologico è negativo.

Prurito post-scabbia. Non è, in senso stretto, una complicanza della scabbia, bensì una dermatite irritativa/allergica da contatto causata da topici precedentemente utilizzati per il trattamento della scabbia. Anche in questo caso l'esame parassitologico è negativo.

Sindrome di Ekbohm. In passato è stata chiamata anche *acarofobia* e *delirio da parassitosi*. Si tratta di una vera e propria forma di psicosi in soggetti precedentemente trattati per scabbia e successivamente guariti. Nella maggior parte dei casi, i pazienti sono femmine di età superiore ai 60 anni. In sostanza, questi soggetti sono convinti di essere ancora infestati e nulla li convince del contrario. Esistono anche forme familiari (*delirio familiare*).

Gestione terapeutica

Quanto riferito a proposito della possibile gravità delle sovrinfezioni batteriche impone un trattamento "aspecifico", oltre a un trattamento specifico. Nel primo caso ci si riferisce all'utilizzo di un detergente antisettico, di un antisettico o di un antibiotico topico, di un anti-istaminico e di un antibiotico sistemici. Per quanto riguarda la terapia specifica, è da rilevare che l'ultima revisione della Cochrane, pubblicata nel 2007 e basata su uno studio sistematico di cinque banche dati (Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, Medline, Embase, IndMed e Lilacs), ha considerato valutabili venti studi clinici controllati randomizzati relativi a 2392 pazienti complessivi³⁸. In 16 studi un farmaco è stato confrontato a due o più altri farmaci; in due studi un farmaco è stato confrontato a se stesso, ma con una posologia diversa (numero di applicazioni quotidiane, durata del trattamento, ...); in uno studio un farmaco è stato confrontato a se stesso, ma con veicoli diversi. In uno studio, infine, un farmaco è stato confrontato al veicolo³⁸ (!). I risultati di questa revisione critica possono essere schematizzati come segue.

La permetrina è più efficace del lindano (cinque studi, 753 pazienti totali), del crotamitone (due studi, 194 pazienti) e dell'ivermectina orale (uno studio, 85 pazienti). Per quanto riguarda il prurito, la permetrina è più efficace del lindano (due studi, 490 pazienti) e del crotamitone (uno studio, 94 pazienti) ed è efficace come le piretrine (uno studio, 40 pazienti)³⁸. Secondo la revisione Cochrane, "topical permethrin appears to be the most effective treatment for scabies"³⁸. La permetrina può essere utilizzata in gravidanza e in allattamento. Le dermatiti irritative da contatto sono piuttosto frequenti, ma lievi. La permetrina è in commercio in Italia in crema al 5%.

L'ivermectina orale, utilizzata per la terapia della scabbia animale dal 1980 e per la terapia della scabbia umana dal 1991, è efficace nella scabbia associata ad AIDS^{39, 40} e nella scabbia norvegese in età pediatrica⁴¹. Per quanto riguarda gli studi clinici di confronto, l'ivermectina è più efficace del placebo (!)⁴², del benzoato di benzile al 10%, sia nell'adulto⁴³ sia nel bambino⁴⁴, è efficace come il lindano all'1%⁴⁵, ma è meno efficace

della permetrina al 5%⁴⁶. Infine, l'associazione con il benzoato di benzile è più efficace dell'ivermectina in monoterapia e del benzoato di benzile in monoterapia nella scabbia associata ad AIDS⁴⁷. Secondo la revisione Cochrane, "ivermectin appears to be an effective oral treatment"³⁸.

L'ivermectina non è un farmaco completamente sicuro (sono stati descritti anche casi mortali in pazienti con scabbia)⁴⁸. Non deve essere utilizzata sotto i 5 anni d'età, in gravidanza e in allattamento; deve essere utilizzata con cautela in età geriatrica e nei pazienti con malattie del sistema nervoso centrale, a causa del passaggio attraverso la barriera emato-encefalica e l'interazione con il sistema GABAergico.

La FDA non ha fino a oggi approvato l'ivermectina per la terapia della scabbia. In Italia, l'ivermectina è in commercio solo in medicina veterinaria.

Lo studio Cochrane non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa, per quanto riguarda i fallimenti terapeutici, tra benzoato di benzile e piretrine (uno studio, 258 pazienti), benzoato di benzile e zolfo (uno studio, 158 pazienti), crotamitone e lindano (uno studio, 100 pazienti), lindano e zolfo (uno studio, 68 pazienti)³⁸.

Altri topic

Non esistono studi clinici controllati sull'attività del bis-butyl-carboetilene e del malathion. La compliance nei confronti del bis-butyl-carboetilene in soluzione al 50% è scarsa: non sempre facile è infatti, per il paziente, miscelare il contenuto del flacone in 150 g d'acqua, agitare la soluzione che si è formata e applicarla con un pennellino, o qualcosa di simile, su tutta la superficie cutanea. Il crotamitone in crema al 10% è meno efficace della permetrina. Le dermatiti irritative da contatto sono rare e lievi. Lo zolfo, a concentrazioni comprese tra il 3 e il 20% in vaselina, è utilizzato, grazie al basso costo, soprattutto nei paesi del Terzo Mondo, ma è meno efficace della permetrina. Le dermatiti irritative da contatto sono frequenti. Il benzoato di benzile, a concentrazioni comprese tra il 10 e il 20%, è molto utilizzato in Italia. A nostra conoscenza, non esistono studi di confronto con la permetrina. Le dermatiti irritative da contatto sono frequenti e talvolta importanti. Le piretrine allo 0,65%, associate al piperonilbutossido all'1,65% sono efficaci⁴⁹. Le dermatiti irritative da contatto sono piuttosto frequenti, ma lievi.

Il lindano all'1% non è più in commercio a causa del notevole assorbimento nel bambino, che poteva portare a convulsioni. Il lindano era meno efficace della permetrina.

LEISHMANIASI ⁵⁰⁻⁵²

Definizione ed aspetti generali

La leishmaniasi è una antropo-zoonosi endemica in diversi paesi del mondo e causata da un protozoo del genere *Leishmania*. L'infezione è trasmessa dalla puntura di un dittero ematofago (pappatacio) del genere *Phlebotomus* in Africa, Asia, Medio Oriente e bacino del Mediterraneo, e *Lutzomyia* nelle Americhe. Serbatoi dei parassiti sono varie specie di mammiferi infettati cronicamente. L'uomo è ospite definitivo accidentale e, in alcuni casi, è anche serbatoio.

Classificazione

La malattia può essere classificata in diversi modi:

- *classificazione clinica*. Esistono tre principali sindromi cliniche: la leishmaniosi cutanea, la leishmaniosi muco-cutanea e la leishmaniosi viscerale (Kala-azar);
- *classificazione geografica*. In base alla distribuzione dei casi nel mondo si distingue in leishmaniosi del “Nuovo Mondo”, endemica dal Texas al Sud America e leishmaniosi del “Vecchio Mondo”, endemica in Africa, Asia, Medio Oriente e bacino del Mediterraneo.

Diverse specie sono responsabili delle varie sindromi:

la leishmaniosi cutanea del “Vecchio Mondo” è causata dal gruppo di *Leishmania tropica*

- *L. tropica* nel Mediterraneo (anche in Italia), Asia centrale e India
- *L. major* in Medio Oriente, Cina, India, Asia Centrale
- *L. aethiopica* in Africa Orientale
- può essere data anche da *L. infantum* (gruppo *L. donovani*) nel Mediterraneo

la forma cutanea della leishmaniosi tegumentaria americana o del “Nuovo Mondo” è causata dal gruppo di *Leishmania mexicana*

- *L. mexicana* in Messico, Centro America, Texas
- *L. amazonensis* in Amazonia, Nordeste del Brasile, Bahia, Minas Gerais
- *L. pifanoi* – *L. garnhami* – *L. venezuelensis* in Venezuela
- può essere data anche da *L. chagasi* (gruppo *L. donovani*) in Sud-America

la forma mucosa della leishmaniosi tegumentaria americana è causata dal sottogenere *Viannia* di *Leishmania*

- *L. (Viannia) braziliensis* (espundia) in Sudamerica
- *L. (Viannia) guyanensis* (forest yaws) nelle Guyane
- *L. (Viannia) peruviana* (uta) sulle Ande
- *L. (Viannia) panamensis* in Centro America, Colombia

la leishmaniosi viscerale (Kala-azar) è causata dal gruppo di *Leishmania donovani*

- *L. donovani* in India, Cina e Africa Orientale
- *L. infantum* in Europa (anche Italia), Medio Oriente, Asia Centrale e Cina
- *L. chagasi* in Sud America
- può essere data anche da *L. amazonensis* (gruppo di *L. mexicana*) in Amazonia, Nordest del Brasile, Bahia, Minas Gerais.

Epidemiologia

Gli individui nel mondo considerati a rischio di sviluppare l’infezione sono 350 milioni. Si stima una prevalenza di 12 milioni di casi, con incidenza globale di 2 milioni di nuovi casi all’anno (1,5 milioni le forme cutanee e 500 mila le forme viscerali). In particolare il 90% dei casi di leishmaniosi cutanea si registrano in Iran, Afghanistan, Siria, Arabia

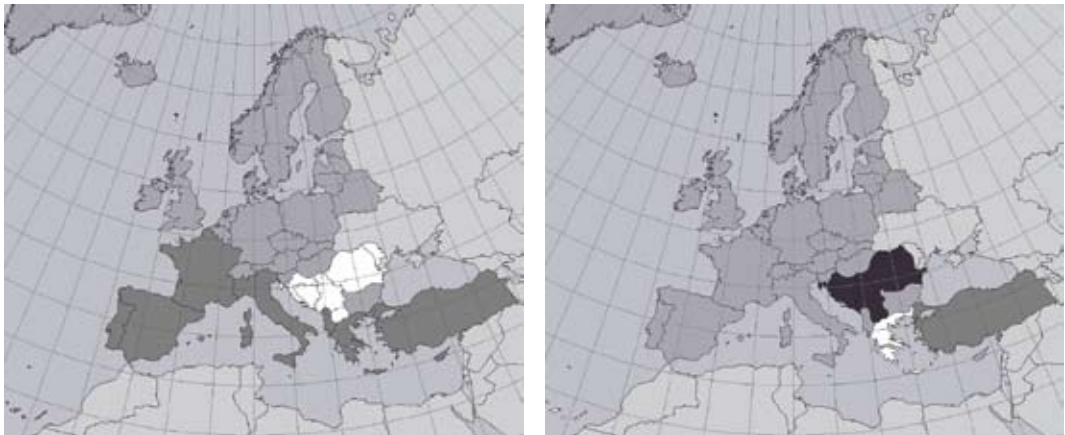
Saudita, Brasile e Perù; il 90% dei casi di leishmaniasi viscerale in Bangladesh, Brasile, India e Sudan.

Il rischio di veder emergere o riemergere la malattia in Europa è legato principalmente a tre fattori:

1. l'introduzione di specie di *Leishmania* esotiche attraverso i viaggi internazionali o le migrazioni di popoli;
2. la diffusione naturale della leishmaniasi cutanea e viscerale causata da *L. infantum* e *L. tropica* dal bacino del Mediterraneo, dove queste specie sono endemiche, alle aree temperate vicine, dove sono presenti i vettori ma non la malattia;
3. il riemergere della malattia nelle regioni mediterranee causata da un aumento delle persone immunodepresse a seguito dell'infezione da HIV.

Inoltre, i cambiamenti climatici possono agire sul cambiamento della distribuzione della leishmaniasi in maniera diretta, ossia per effetto della temperatura sullo sviluppo del parassita femmina, o in maniera indiretta sull'abbondanza stagionale della specie vettore.

Dati epidemiologici mostrano come in Italia, specialmente in alcune regioni, la prevalenza dell'infezione animale (forma canina) sia alta. Le notifiche di malattia sul territorio nazionale sono aumentate lentamente a partire dagli anni '90 e un numero elevato di notifiche ha riguardato la fascia di età pediatrica, tra 0 e 14 anni.



Distribuzione della leishmaniasi in Europa, a sinistra *L. infantum*, a destra *L. tropica* (2009, European Centre of Disease Prevention and Control)

Grigio: assente; grigio scuro: presente; bianco: sporadico; nero: infezione non tipizzata.

Diagnosi

Clinica

Nel sito della puntura di un flebotomo si sviluppa dopo 1-4 settimane la classica lesione cutanea. In genere compare sulle parti esposte del corpo, come le braccia, le gambe e il viso.

Si possono anche osservare lesioni multiple a seguito di punture infettive multiple, autoinoculazione accidentale o diffusione metastatica. La lesione iniziale è una papula che si estende, con ulcerazione centrale e che spesso sviluppa un'iperpigmentazione rialzata ai bordi dove sono concentrati i parassiti intracellulari. Le ulcere sono indolenti e non causano sintomi sistemici a meno che non siano infettate secondariamente, ciò che rappresenta un evento comune. Le ulcere cutanee generalmente guariscono spontaneamente dopo diversi mesi e lasciano una cicatrice infossata. Il decorso successivo dipende dal ceppo di appartenenza del microrganismo infettante e dallo stato immunitario dell'ospite infettato. In America, le lesioni cutanee possono essere seguite da lesioni mucocutanee metastatiche se sono state causate da alcuni membri del complesso *L. braziliensis* (v. leishmaniosi mucocutanea, oltre). La leishmaniosi cutanea diffusa (LCD) è una forma non comune caratterizzata da lesioni cutanee nodulari diffuse che ricordano quelle della lebbra lepromatosa. Ciò presumibilmente deriva da uno specifico difetto dell'immunità cellulo-mediata verso la *Leishmania*. La LCD presenta lesioni molto più estese sul corpo. In questa forma non c'è possibilità di guarigione delle lesioni senza trattamento e in ogni caso c'è una tendenza alla recidiva.

Indagini diagnostiche

La diagnosi viene posta dimostrando il microrganismo in campioni colorati con Giemsa o su colture di materiale raschiato dai bordi sollevati della lesione. I materiali infetti possono essere fatti separare su filtri o amplificati con metodo della reazione a catena della polimerasi e quindi testati per ibridazione con specifiche sonde di DNA. L'organismo che causa la leishmaniosi cutanea semplice può essere differenziato da quello che causa la leishmaniosi mucocutanea con specifiche sonde di DNA o con anticorpi monoclonali o per mezzo dell'analisi dei pattern degli isoenzimi dei parassiti coltivati. Il test cutaneo della leishmanina diventa positivo precocemente, ma l'esame sierologico di solito rimane negativo fino alla fase tardiva dell'infezione.

Gestione terapeutica

Gli antimoniali pentavalenti come lo stibogluconato di sodio (Pentostam, Stibanate) e la meglumina antimoniate (Glucantim) sono stati usati fin dagli anni '40 come farmaci di prima scelta nel trattamento della leishmaniosi cutanea.

L'antimoniate di N-metilglucamina è l'unico farmaco a base di antimonio pentavalente (Sbv) utilizzato in Europa sia nel cane che nell'uomo, al dosaggio di 20 mg Sbv (\approx 60 mg del sale)/kg/die per 20 giorni nelle forme cutanee e muco-cutanee e 28 nelle forme viscerali, con una efficacia terapeutica (cioè guarigione clinica e parassitologica senza recidive) intorno al 94-95%.

Si è visto inoltre che soggetti trattati con la combinazione di antimoniali e allopurinolo hanno una remissione più duratura se paragonata a quella ottenuta con l'utilizzo delle due sostanze in monoterapia. Un altro dato interessante è la buona tollerabilità di tale associazione farmacologica. Nella pratica il protocollo più frequentemente utilizzato è quello che prevede l'uso di antimoniate di N-metilglucamina alla dose di 100 mg/kg per iniezione sottocutanea giornaliera (o 50 mg/kg bid sottocute) per uno-due mesi, unitamente alla somministrazione

di allopurinolo alla dose di 10 mg/kg bid *per os*, da protrarre per molti mesi dopo la remissione clinica.

Studi di metanalisi

Alcuni trial clinici condotti in caso di infezione da *Leishmania major* riportano buoni risultati a seguito dell'utilizzo di 200 mg di fluconazolo orale per 6 settimane, paromomicina 15% in associazione a metilbenzetonio cloruro (MBCI) 12% per via topica, terapia fotodinamica e pentossifillina orale, come adiuvante alla meglumina antimonioato intramuscolare.

Nell'infezione da *Leishmania tropica*, i trial clinici hanno riportato successi terapeutici a seguito dell'uso di 200 mg di itraconazolo orale per 6 settimane, e come supporto all'utilizzo di sodio stibogluconato intralesionale e termoterapia piuttosto che stibogluconato intramuscolare da solo.

Il problema principale riguardante il trattamento intralesionale è il dolore in sede di iniezione mentre la somministrazione intramuscolare o endovenosa dei farmaci si associa ad effetti collaterali più importanti. Mentre non esiste ancora un consenso generale su un trattamento ottimale, alternative alla somministrazione intramuscolare o endovenosa sono attualmente in studio. È assolutamente necessaria l'individuazione di agenti orali efficaci, ben tollerati e a basso costo nel trattamento delle forme di leishmaniasi cutanea del Vecchio Mondo in quanto ancora non esiste un trattamento ideale in grado di colpire le diverse specie di *Leishmania* senza dare effetti collaterali importanti. Nelle infezioni da *L. braziliensis* e *L. panamensis* si è osservata una buona risposta clinica all'utilizzo intramuscolare di meglumina antimonioato piuttosto che allopurinolo orale per 28 giorni, inoltre si è visto che il trattamento endovenoso con meglumina antimonioato è più efficace se ha una durata di 20 giorni anziché 7 giorni.

L'uso in combinazione di allopurinolo per via orale e di antimoniali per via endovenosa ha dato migliori risultati rispetto alla somministrazione di antimoniali per via endovenosa.

Non è ancora stato raggiunto un accordo sulla terapia ottimale della leishmaniasi cutanea e si stanno valutando schemi terapeutici alternativi.

FILARIASI

Definizione ed aspetti generali

Con il termine filariasi si indica un gruppo di patologie di natura parassitaria causate da un nematode della famiglia *Filariidae*. Le filariasi, che hanno come ospite definitivo l'uomo, possono essere divise in 3 gruppi in base alla loro localizzazione nell'organismo: Filariasi linfatica, Filariasi cutanea e Filariasi delle cavità sierose.

Questo gruppo di parassitosi umane obbligate viene trasmesso da artropodi, che si comportano da vettori: zanzare (*Mansonia*, *Anopheles*, *Aedes*) per l'agente della filariasi linfatica, mosche (*Simulium*) per l'*Onchocerca volvulus*; moscerini (*Culicoides*) per *Mansonella perstans* e *Mansonella streptocerca*; sia mosche che moscerini per *Mansonella ozzardi*; mosche (*Chrysops*) per *Loa loa*. Le filarie hanno un complesso ciclo vitale. La femmina dà vita a centinaia di microfilarie. Queste, prelevate da un insetto vettore (ospite intermedio) durante

un pasto ematico, si sviluppano al suo interno trasformandosi in 1 o 2 settimane, nella forma infettiva e filariforme, la larva. Durante un secondo pasto ematico l'insetto vettore inocula le larve nel sottocutaneo, da dove queste si trasferiscono nel sito appropriato dell'ospite dove, nel giro di circa un anno, maturando si trasformano nelle forme adulte. Le femmine di queste ultime producono microfilarie che entrano nel torrente ematico. Le forme adulte possono sopravvivere nei tessuti degli ospiti anche per diversi anni.

ORGANISMO	SEDE D'INFEZIONE	PATOGENICITÀ	DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA
<i>Loa loa</i>	Tessuto sottocutaneo Congiuntiva	Reazioni allergiche e tumefazione cutanea	Africa (equatoriale e occidentale)
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Linfatici delle estremità e genitali	Febbre Linfangite Elefantiasi Idrocele	Africa tropicale Asia Sud Pacifico Sud America
<i>Mansonella perstans</i>	Cute Pleura	Asintomatica la maggioranza dei casi. Tumefazione cutanea ed eosinofilia	Africa centrale Sud America (Venezuela, Argentina, Guyana, Amazzonia)
<i>Mansonella streptocerca</i>	Cute	Asintomatica la maggioranza dei casi. Prurito cronico. Papule ed aree ipopigmentate	Africa centrale e occidentale
<i>Brugia malayi</i>	Linfatici delle estremità	Linfangite, febbre ed elefantiasi	Asia meridionale ed orientale
<i>Onchocerca volvulus</i>	Tessuto sottocutaneo	Noduli sottocutanei (oncocercomi). Complicanze oculari. Ipopigmentazione. Dermatite	Africa centrale e Sud America
<i>Mansonella ozzardi</i>	Tessuto sottocutaneo	Asintomatica la maggioranza dei casi. Vertigini. Prurito. Dolori alla schiena	Messico Panamá Brasile Colombia Argentina

Età più colpite

Ogni età può essere interessata dalla patologia. Tuttavia la microfilaremia aumenta con l'età, poiché negli anni il numero dei vermi adulti acquisiti tende ad accrescersi, attraverso ripetuti inoculi da parte del vettore. L'infezione viene contratta generalmente in età infantile, ma i sintomi si manifestano nell'adolescenza o nell'età adulta.

Sesso

La filariosi non presenta predilezione di sesso.

Misure preventive per i viaggiatori

La prevenzione consiste nell'evitare la puntura degli insetti mediante adeguati indumenti e l'uso di zanzariere e repellenti.

FILARIASI LINFATICA ⁵³

Definizione ed aspetti generali

Le filariasi linfatiche sono causate dai nematodi *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, che, trasmessi da artropodi entrano nel punto di inoculo e migrano lungo i vasi linfatici. A livello dei linfonodi e dei linfatici le larve in 6-12 mesi divengono vermi adulti e le femmine producono microfilarie, che entrano nella circolazione sanguigna.

Classificazione e aspetti clinici

Infezione asintomatica	Nelle aree endemiche un'elevata percentuale di persone ha un'infezione asintomatica pur presentando microfilarie nel sangue. Questi pazienti, a causa del progressivo danno linfatico, sono ad elevato rischio di cronicizzazione
Manifestazioni acute	Adeno-linfangite acuta (ADL): accessi febbrili, infiammazione dolorosa dei linfonodi Febbre filariale: non è associata a adenite Eosinofilia polmonare tropicale (TPE)
Manifestazioni croniche	Linfedema cronico Ipercheratosi Elefantiasi: può interessare gli arti inferiori, i genitali esterni, le mammelle. Rappresenta lo stadio evolutivo terminale della patologia ed è dovuta all'ostruzione dei linfatici da parte di ammassi di vermi adulti. Tale manifestazione clinica è altamente sfigurante e disabilitante

La maggior parte dei sintomi nella filiasi linfatica è dovuta al danno dei vasi linfatici, che inizia anche nei soggetti asintomatici, ma che presentano microfilaremia. I vermi adulti provocano una reazione locale che causa dilatazione e tortuosità dei linfatici, ipertrofia delle pareti vasali, perdita della funzionalità valvolare, flusso retrogrado della linfa. Tale compromissione funzionale determina linfedema, inizialmente reversibile. La continua presenza del parassita e le numerose sovrainfezioni batteriche e fungine, tuttavia, determinano l'irreversibilità del processo con completo sovvertimento della normale anatomia, che ha come conseguenza la comparsa di elefantiasi degli arti inferiori, delle mammelle, dei genitali, idrocele, chiluria. Si può avere la comparsa di ulcere, ascessi, lesioni iperplastiche papillomatose e nodulari.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale. Le filariasi linfatiche sono endemiche in circa 80 paesi. Più di 120 milioni di persone nel mondo sono affette da tale patologia, di cui più di 40 milioni presentano le forme invalidanti e sfiguranti. La filiasi bancroftiana è presente nell'Africa sub-Sahariana, nel Sud-Est asiatico, in India e nelle Isole del Pacifico. La filiasi provocata da *B. malayi* è presente nei medesimi paesi tranne l'Africa sub-Sahariana. *B. timori* è presente in Indonesia.

Decorso e prognosi. Il decorso della patologia è cronico-degenerativo e nel suo stadio finale (elefantiasi) ha un importante esito disabilitante.

Diagnosi. La filiasi viene diagnosticata solitamente mediante l'identificazione delle microfilarie al microscopio in seguito a prelievo ematico (*thick blood film*). Il prelievo deve essere effettuato di notte (10.00 p.m.-2 a.m.), eventualmente dopo aver provocato la microfilaremia mediante somministrazione di dietilcarbazine (DEC), 1-2 mg/kg.

Gestione terapeutica e programmi di controllo

Antielmintici

Dietilcarbamazina (DEC). La DEC è in grado di uccidere le microfilarie e parte dei vermi adulti. Viene somministrata al dosaggio di 6 mg/kg/die per 2-3 settimane. Si raccomanda di iniziare la terapia con un dosaggio di 2-3 mg/kg/die per i primi 3 giorni per ridurre la possibilità di effetti avversi. Alcuni autori hanno osservato la medesima efficacia del farmaco quando dato in dose singola annuale. I CDC attualmente conferiscono al medico la possibilità di scegliere tra i diversi schemi terapeutici. Particolare attenzione va posta nei riguardi di quei pazienti che presentano una infezione da *Onchocerca* e *Loa Loa*. Infatti la DEC può peggiorare le manifestazioni oculari dell'oncocerchiasi e può provocare la comparsa di gravi effetti collaterali nella loiasi, come encefalopatia.

Ivermectina. Rappresenta una valida alternativa a DEC e viene somministrata al dosaggio di 150-200 mcg/kg come dose singola da ripetere ogni 2-3 mesi. L'ivermectina è in grado di uccidere le microfilarie ma non i vermi adulti.

Albendazolo. Dose singola al dosaggio di 400 mg.

Antibiotici

Doxiciclina: 100 mg/die per 6-8 settimane.

La terapia del linfedema cronico consiste nel favorire il drenaggio linfatico mediante sollevamento dell'arto, bendaggi elastocompressivi o la creazione chirurgica di shunt veno-linfatici. È importante sottolineare l'importanza di un'igiene meticolosa della cute e dell'eventuale utilizzo di antibiotici e antimicotici topici e sistemici per trattare le infezioni secondarie.

Il trattamento dell'idrocele consiste nella correzione chirurgica o in ripetuti interventi di drenaggio.

ONCOCERCHIASI ⁵⁴⁻⁵⁷

Definizione ed aspetti generali

L'oncocerchiasi, detta anche "river blindness" è una patologia parassitaria di grande rilievo in termini di salute pubblica nei paesi in cui è endemica. L'agente eziologico responsabile della malattia è un nematode, l'*Onchocerca volvulus* (OV), che viene trasmesso mediante la puntura di un insetto del genere *Simulium*. Tale vettore, presente in particolare lungo i corsi d'acqua, mediante la puntura favorisce la penetrazione della larva attraverso la cute. Una volta all'interno dell'organismo umano, le larve diventano adulti e si accumulano all'interno di noduli localizzati a livello del tessuto sottocutaneo (oncocercomi). Il nematode adulto femmina dopo circa un anno dà vita a numerose microfilarie che si diffondono alla cute da cui possono essere prelevate mediante la puntura di un insetto e trasferite ad un altro essere umano. Ad oggi l'uomo è l'unico serbatoio conosciuto per tale parassita.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

L'oncocerciasi è endemica in 37 paesi dell'Africa sub-Sahariana, ma è presente anche in Yemen e in 6 paesi dell'America Latina (Brasile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Messico, Venezuela).

Classificazione e aspetti clinici

Oncocercomi. Sono dei noduli sottocutanei contenenti i vermi adulti. Tali noduli tendono a localizzarsi prevalentemente a livello delle prominenze ossee e più profondamente in prossimità delle articolazioni, delle ossa e tra i muscoli.

Oncodermatite. Rappresenta la più comune manifestazione clinica ed è causata dalle microfilarie, che tendono a localizzarsi prevalentemente a livello della giunzione dermo-epidermica. Si manifesta con prurito, più intenso a livello delle parti inferiori del tronco, pelvi, glutei, cosce, cui segue la comparsa di lesioni da grattamento. Spesso è inoltre presente un rash papulare che coinvolge glutei e arti inferiori.

Atrofia e alterazione della pigmentazione. La cronicizzazione della patologia porta a perdita di elasticità ed assottigliamento dell'epidermide. Si assiste inoltre alla comparsa di alterazioni della pigmentazione (macule iper- o ipopigmentate).

Decorso e prognosi

L'entità dei sintomi dipende dallo stadio evolutivo della malattia. Questa tende a rimanere asintomatica sino alla maturazione delle larve in vermi adulti. Il prurito generalizzato rappresenta solitamente la prima manifestazione. Il coinvolgimento oculare si manifesta inizialmente con prurito, eritema e fotofobia, seguito poi dall'insorgenza di cheratite punctata e fibrosi corneale. Altre manifestazioni possono essere iridociclite, glaucoma e atrofia ottica. La prognosi della malattia è chiaramente legata alla precocità della diagnosi e all'inizio della terapia.

Diagnosi

Le microfilarie possono essere evidenziate mediante biopsie cutanee, eseguite in prossimità dei noduli sottocutanei, ma possono anche essere rinvenute nella camera anteriore dell'occhio e nella cornea. Quando l'infestazione è molto elevata possono essere riscontrate microfilarie anche nelle urine e nel liquido cefalo-rachidiano.

Sono stati introdotti test sierologici in grado di riconoscere anticorpi specifici per l'OV, che presentano elevate sensibilità e specificità. Anche la PCR presenta alte sensibilità e specificità, tuttavia l'assenza di personale esperto nella metodica e gli alti costi non ne permettono l'uso diffuso nei paesi in via di sviluppo.

Un'altra metodica diagnostica è rappresentata dalla reazione cutanea di Mazzotti che consiste nell'applicazione topica di DEC così da indurre manifestazioni cutanee, quali prurito, rash maculopapulare, edema, conseguenti alla morte delle microfilarie. Tale metodica tuttavia è di scarso utilizzo a causa degli effetti collaterali che possono manifestarsi in soggetti con infestazione elevata.

Gestione terapeutica e programmi di controllo

Ivermectina. Tale farmaco non ha alcun effetto sul verme adulto, ma contribuisce a ridurre il numero delle microfilarie. Pertanto essa non guarisce la malattia, ma ne previene le complicanze. Se ne consiglia l'utilizzo secondo il seguente schema: 150 mcg/kg di peso corporeo, da ripetere ad intervalli di 3-12 mesi per 10-12 anni. Somministrazioni più ravvicinate nel tempo sono raccomandate per coloro che presentano frequenti recidive.

L'ivermectina è solitamente ben tollerata, potendo tuttavia determinare in seguito alla morte delle microfilarie, prurito e adenopatie (reazione di Mazzotti) e irritazione oculare. Per prevenire tali reazioni alcuni autori suggeriscono l'utilizzo di prednisona in concomitanza con il trattamento. Si segnala la necessità di escludere una concomitante infezione da *Loa loa*, poiché l'ivermectina può favorire la comparsa di un'encefalopatia tossica in questi pazienti.

Un'alternativa promettente all'ivermectina sembra essere la doxiciclina, utilizzata per ridurre un batterio *rickettsia-like*, l'endosimbionte *Wolbachia*, trovato sia nell'OV che in altre specie di *Filaria*. Tale farmaco, somministrato per 6 settimane ad una dose di 100-200 mg al giorno, è in grado di ridurre la fertilità e lo sviluppo del verme adulto. È importante sottolineare tuttavia che la doxiciclina non è raccomandata come terapia di massa, a causa dei suoi effetti avversi nelle donne in stato di gravidanza o in fase di allattamento e nei bambini al di sotto dei 9 anni di età. Si raccomanda pertanto il suo utilizzo negli adulti, a scopo terapeutico, in associazione all'ivermectina.

Misure preventive per i viaggiatori. È fortemente consigliato eseguire un counseling a coloro che decidono di intraprendere un viaggio in un Paese endemico, fornendo istruzioni in merito ad un adeguato abbigliamento e all'uso di repellenti per insetti.

LOIASI ⁵⁸⁻⁶⁰

Definizione ed aspetti generali

L'agente eziologico della loiasi è il parassita *Loa loa* che viene trasmesso mediante la puntura di una mosca (*Chrysops*) che funge da vettore. La larva viene inoculata nell'uomo dalla mosca e raggiunge il tessuto sottocutaneo, dove evolve nella sua forma adulta. La femmina produce microfilarie che possono essere ritrovate nel sangue ed in altri fluidi corporei, quali il liquido spinale, le urine e la saliva.

Classificazione ed aspetti clinici

La maggior parte delle infezioni resta asintomatica. Le manifestazioni possono insorgere dopo alcuni mesi dall'infezione, ma per lo più si rendono evidenti dopo più di dieci anni. La puntura del *Chrysops* determina l'insorgenza di eritema, edema e prurito causati dai movimenti della larva che migra nel sottocutaneo dal punto di inoculo e tende ad evolvere nella sua forma adulta (segno di Calabar). Tali manifestazioni cliniche sono caratterizzate da dolore e possono determinare impotenza funzionale in corrispondenza della sede corporea interessata. Tale infiammazione tende a risolversi nel giro di 3 giorni ma sono molto

frequenti le recidive. Il segno di Calabar è considerato una reazione locale di ipersensibilità alla presenza del verme adulto.

Altre manifestazioni possono essere: linfadenite localizzata, edema delle mani e degli avambracci, febbre, irritabilità, stato confusionale, crisi epilettiche, orchite, infiammazione del cordone spermatico, idrocele. Raramente i pazienti possono sviluppare nefropatia, cardiomiopatia, danni polmonari, artrite.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale. La loiasi è endemica nella foresta pluviale dell'Africa centrale e occidentale.

Sesso. Non vi è predilezione di sesso.

Età. Tutte le età possono essere interessate dall'infezione, ma generalmente le manifestazioni cliniche si rendono evidenti dopo anni di esposizione all'agente infettivo e a ripetute infestazioni.

Diagnosi

La diagnosi viene solitamente effettuata mediante il ritrovamento del parassita in campioni ematici o cutanei. Tuttavia molti soggetti affetti da loiasi possono risultare amicrofilaremi. Il parassita può essere ritrovato nell'occhio, nelle urine, nella saliva.

Sono disponibili, in caso di fallimento della ricerca delle microfilarie, indagini sierologiche che confermino il sospetto clinico. I viaggiatori di ritorno da aree endemiche possono presentare il tipico segno di Calabar e un notevole aumento degli eosinofili, benché la ricerca ematica delle microfilarie sia negativa. Gli esami di laboratorio possono inoltre essere caratterizzati da un'innalzamento dei globuli bianchi e da un aumento delle IgE durante la fase attiva di malattia.

Gestione terapeutica e programmi di controllo

I vermi adulti possono essere estratti dall'occhio nel momento in cui lo attraversano.

Si raccomanda la terapia con DEC, al dosaggio di 9 mg/kg/die, suddivisa in 3 dosi giornaliere per 21 giorni consecutivi. È importante sottolineare che benché l'ivermectina riduca la microfilaremia, tale farmaco è assolutamente controindicato nella loiasi, poiché è stato dimostrato che può provocare emorragie retiniche e gravi encefalopatie in pazienti con elevata concentrazione ematica di *Loa loa*.

Come misure preventive si raccomandano l'uso di repellenti per le mosche e di un abbigliamento in grado di proteggere in più possibile la cute dagli insetti.

MANSONELLIASI ⁶¹

Definizione ed aspetti generali

La mansonellosi è causata da una filaria del genere *Mansonella*.

Classificazione ed aspetti clinici

Esistono tre tipi di *Mansonella* in grado di infettare l'uomo: *Mansonella perstans*, *Mansonella streptocerca*, *Mansonella ozzardi*.

Mansonella perstans. I moscerini *Culicoides austeni* e *Culicoides grahamii* fungono da vettori di questo tipo di *Mansonella*. I vermi adulti risiedono a livello pleurico, mesenterico, pericardico, retroperitoneale. Le microfilarie circolano nel sangue periferico. La maggior parte delle infezioni decorre in maniera asintomatica ed è stato ipotizzato che i sintomi descritti (prurito, orticaria, angioedema, artralgia, dolore addominale) siano in realtà dovute a coinfezioni, più che al rilascio di materiale antigenico da parte dei vermi adulti in decomposizione. La diagnosi di infezione da *Mansonella perstans* si basa sull'identificazione delle microfilarie nel sangue periferico, ove possono essere trovate più frequentemente di notte, ma sono presenti in qualsiasi ora del giorno. Frequente è anche l'eosinofilia.

Mansonella streptocerca. Il vettore di tale mansonellosi è costituito dal moscerino *Culicoides grahamii*, che punge di giorno. Le manifestazioni cliniche nell'uomo sono molto limitate e sono determinate dal coinvolgimento del tessuto sottocutaneo. Il periodo di incubazione è solitamente di alcuni mesi; nella maggior parte dei casi l'infezione è asintomatica, ma può manifestarsi con la comparsa di prurito, dermatite papulosa, adenopatia inguinale, vertigini. La diagnosi può essere favorita dall'esame istologico e dal ritrovamento delle microfilarie nel sangue periferico.

Mansonella ozzardi. Il vettore è rappresentato dal moscerino della specie *Culicoides*. In Brasile e Colombia il vettore è costituito da *Simulium amazonicum* e *Simulium sanguineum*. Anche questa mansonellosi spesso decorre in modo asintomatico; tuttavia può determinare linfoadenopatia, dolore al dorso, prurito, febbre, cefalea, insonnia, vertigini. La diagnosi si basa sul ritrovamento delle filarie nel sangue periferico e talvolta nei campioni biotipici. Frequente è il reperimento di ipereosinofilia.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

La mansonellosi è endemica nell'Africa centrale e occidentale e nei paesi del Sud America Sesso. Non vi è predilezione di sesso.

Età. Tutte le età possono essere interessate dall'infezione.

Gestione terapeutica e programmi di controllo

La prevenzione dell'infezione consiste nell'adottare tutti i metodi in grado di evitare la puntura dell'insetto (agenti repellenti, indumenti che non lascino scoperte parti del corpo).

La terapia dell'infezione da *Mansonella perstans* si può avvalere di DEC, che però appare avere un effetto sulle microfilarie solo dopo un prolungato periodo di trattamento. Il mebendazolo ha una maggiore attività sulle microfilarie. Nei confronti di *Mansonella streptocerca* non esiste un trattamento di scelta. La terapia con DEC può a lungo termine uccidere i vermi adulti, tuttavia sembra avere scarsa efficacia nei confronti delle larve. Particolare attenzione va posta nelle co-infezioni con *Loa loa*. L'infezione da *Mansonella ozzardi* generalmente risolve spontaneamente. La DEC appare inefficace, mentre l'ivermectina è in grado di ridurre il numero di microfilarie. Anche la terapia con albendazolo appare efficace.

DRACUNCULIASI ⁶²

Definizione ed aspetti generali

La Dracunculiasi è una filariasi causata dal nematode *Dracunculus medinensis*, noto anche come verme della Guinea o filaria di Medina. Il suo vettore è rappresentato da un piccolo crostaceo del genere *Cyclops* infestato dalle larve di *Dracunculus medinensis*. L'uomo si contagia bevendo l'acqua dei pozzi contenenti tale crostaceo o mangiando frutta e verdura lavate in tale acqua.

Aspetti clinici. Il periodo di incubazione è di 10-12 mesi, tempo necessario al parassita per divenire femmina adulta. La fase acuta è preceduta dalla comparsa di febbre, vertigini, disturbi gastrointestinali. Successivamente, nella sede in cui il verme adulto perfora la cute (solitamente a livello delle estremità distali) compaiono intenso prurito e una vescicola che si apre dopo 2-3 giorni. Si forma un'ulcera che si richiude esitando una piccola apertura da cui fuoriescono uno o più vermi.

Sesso. Non vi è alcuna predilezione di sesso.

Età. Tutte le età possono essere colpite.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

Le campagne di eradicazione della malattia ne hanno ridotto il numero di casi nel mondo del 99% negli ultimi 20 anni. Attualmente la sua incidenza è bassa e limitata prevalentemente ai paesi dell'Africa sub-Sahariana.

Diagnosi

La diagnosi viene posta sulla base del quadro clinico della fase acuta.

Gestione terapeutica e programmi di controllo

La terapia consiste nell'estrazione mediante un bastoncino del verme. Ci si avvale inoltre di metronidazolo e tiabendazolo.

TUNGIASI ⁶³⁻⁶⁶

Definizione ed aspetti generali

La tungiasi è un'infestazione cutanea sostenuta dalla pulce *Tunga penetrans*, il cui habitat ideale è rappresentato dal terreno secco e sabbioso. Le sedi cutanee principalmente coinvolte sono i piedi in quanto la pulce ha una ridotta capacità di salto. L'infezione è dovuta alla penetrazione nell'epidermide della femmina di una pulce di piccole dimensioni (circa 1 mm), ematofaga, che provoca lesioni infiammatorie accompagnate da intenso prurito e da sensazione di bruciore. Nell'arco di 1-2 settimane la femmina depone più di 100 uova che vengono rilasciate nel

tragitto della pulce. Le uova si schiudono e crescono in 3-4 giorni passando dallo stadio larvale a quello di pupa e i parassiti diventano adulti nell'arco di 2-3 settimane. Il ciclo vitale ha una durata di circa 1 mese.

Diagnosi

Le manifestazioni cliniche, la dimostrazione del parassita e l'endemia regionale indirizzano la diagnosi. È possibile ricorrere nei casi dubbi all'accertamento istologico che evidenzia una cavità intraepidermica delimitata da eosinofili, al cui interno è possibile evidenziare le uova ed frammenti della pulce. A livello dermico è solitamente presente un infiltrato infiammatorio. Può essere un utile ausilio alla diagnosi anche la dermoscopia che permette di evidenziare un anello brunastro con una apertura che corrisponde alla parte posteriore dell'insetto.

Clinica

Dopo la penetrazione nella cute si può notare una piccola macchia nera che raggiunge la sua dimensione massima in circa 2 settimane. Dopo 4-5 giorni dalla penetrazione della pulce, si osserva la presenza di una tumefazione nodulare, dura, centrata da un piccolo punto scuro corrispondente all'orifizio attraverso il quale la femmina depone le uova sul terreno. Le regioni plantari e le regioni periungueali delle dita dei piedi rappresentano le sedi elettive del parassita. Le lesioni possono variare di numero da individuo a individuo. Di solito è presente sintomatologia dolorosa e pruriginosa. Si può notare talora, la fuoriuscita di tessuto necrotico, con successiva formazione di piccole ulcerazioni. In alcuni casi è possibile osservare un'infezione secondaria.

Diagnosi differenziale

La tungiasi va differenziata dal pioderma, dal foruncolo e dalla miasi.

Gestione terapeutica

L'estrazione accurata della *Tunga* eseguita con una sonda smussa, dopo aver rimosso il collareto epidermico che circonda l'orifizio di ovoposizione. È di rigore la vaccinazione antitetanica; la terapia antibiotica è riservata alle forme profuse e sovrinfette.

LARVA MIGRANS CUTANEA ⁶⁷⁻⁷³

Definizione ed aspetti generali

La larva migrans cutanea (LMC) è la più comune dermatosi tropicale acquisita. Si presenta come un tragitto eritematoso, serpiginoso e pruriginoso causato dalla penetrazione sottocutanea accidentale e dalla conseguente migrazione di larve di diversi nematodi parassiti. La LMC è molto comune nelle aree geografiche tropicali e subtropicali e negli Stati Uniti sudoccidentali. Tuttavia, la facilità e la maggior frequenza dei viaggi della popolazione mondiale

fanno sì che la LMC non sia più confinata a queste aree. La LMC è benigna e tende ad autorisolversi, ma può causare un fastidioso prurito.

Gli agenti eziologici più comuni sono:

- *Ancylostoma braziliense* (anchilostoma dei cani e dei gatti selvatici e domestici): è la causa più comune. Si trova nel centro e nel sud degli Stati Uniti, nell'America Centrale, nel Sud America e nei Caraibi;
- *Ancylostoma caninum* (anchilostoma dei cani) si trova in Australia;
- *Uncinaria stenocephala* (anchilostoma dei cani) si trova in Europa;
- *Bunostomum phlebotomum* (anchilostoma del bestiame);

Gli agenti eziologici più rari sono:

- *Ancylostoma ceylonicum*;
- *Ancylostoma tubaeforme* (anchilostoma dei gatti);
- *Necator americanus* (anchilostoma dell'uomo);
- *Strongyloides papillosus* (parassita delle pecore, delle capre e del bestiame);
- *Strongyloides westeri* (parassita dei cavalli);
- *Ancylostoma duodenale*;
- *Pelodera (Rhabditis) strongyloides*.

Frequenza

Stati Uniti. La LMC è considerata seconda solo all'ossiuoro tra le infezioni da elminti nei paesi sviluppati.

Sesso

Non vi è predilezione di sesso.

Età

Ogni età può essere colpita, ma è più frequente nei bambini.

Fisiopatologia

Nella LMC il ciclo di vita dei parassiti inizia nel momento in cui le uova passano dalle feci animali a un suolo caldo, umido e sabbioso dove le larve si schiudono. Queste si nutrono inizialmente di batteri presenti nel suolo e si trasformano due volte prima di arrivare al terzo stadio nel quale diventano infettive. Attraverso delle proteasi le larve possono penetrare nei follicoli, nelle soluzioni di continuo della cute o nella pelle intatta dell'ospite. Una volta penetrate nello strato corneo iniziano la migrazione dopo pochi giorni. Nell'ospite animale, la LMC è in grado di penetrare nell'epidermide ed essere trasportata tramite il sistema linfatico e venoso fino ai polmoni. Entra negli alveoli e migra nella trachea, dove viene deglutita. Nell'intestino matura sessualmente e il ciclo riprende nel momento in cui le uova vengono espulse con le feci.

Gli uomini sono ospiti casuali, e si ritiene che le larve siano prive degli enzimi collagenasi necessari per penetrare la membrana basale dell'epidermide; è per questo che, quando colpisce l'uomo, la LMC rimane confinata alla cute.

Diagnosi

La diagnosi di LCM si basa principalmente sul classico aspetto clinico dell'eruzione. Una minoranza dei pazienti mostra un'eosinofilia periferica nell'emocromo e un aumento di IgE nella determinazione quantitativa di Ig. La biopsia cutanea può rilevare una larva (a volte positiva all'acido di Schiff) in un cunicolo sopra-basale, regioni dello strato basale con vesciche intraepidermiche, e un infiltrato a livello epidermico con conseguente infiammazione cutanea cronica e numerosi eosinofili.

Gestione terapeutica

Sebbene la LCM abbia un decorso prestabilito, il prurito intenso e il rischio di infezioni richiedono un trattamento. La prevenzione è un elemento fondamentale e consiste principalmente nell'evitare il contatto diretto con il terreno contaminato dalle feci.

Attualmente l'agente di scelta per la cura della LCM è il tiabendazolo. Si utilizza l'applicazione di topici per le lesioni iniziali localizzate. La via orale viene preferita in caso di lesioni estese o trattamenti topici non riusciti della LCM. Altre alternative efficaci sono l'albendazolo, il mebendazolo, l'ivermectina. Il ricorso agli antibiotici è preferito in caso di sovrainfezioni batteriche. Come alternativa terapeutica, si può utilizzare la crioterapia per la necrosi progressiva del cunicolo larvale.

Tiabendazolo: applicare localmente, sosp. 10-15% (talvolta composto con crema corticosteroidica) per almeno una settimana sotto gli indumenti che funzionano da bendaggio occlusivo. In alternativa, per via orale 25-20 mg/kg al giorno ogni 12 ore per 2-5 giorni.

Ivermectina: per via orale 12 mg o 200 mcg/kg una volta.

Albendazolo: per via orale 400 mg al giorno per 3 giorni oppure per via orale 200 mg 2 volte al giorno per 5 giorni dopo i pasti.

Mebendazolo: per via orale 200 mg 2 volte al giorno per 4 giorni.

Bibliografia

- 1 Heukelbach J, Feldmeier H. *Ectoparasites—the underestimated realm*. Lancet 2004;363:889-91 [Review].
- 2 Gelmetti C, Veraldi S, Scanni G. *Pediculosi del capo: proposte di linee guida terapeutiche*. G Ital Dermatol Venereol 2004;139 (Suppl 1):1-4 [Linee Guida].
- 3 Gillis D, Slepson R, Karsenty E, et al. *Seasonality and long-term trends of pediculosis capitis and pubis in a young adult population*. Arch Dermatol 1990;126:638-41 [Studio epidemiologico].
- 4 Canyon DV, Speare R, Muller R. *Spatial and kinetic factor for the transfer of head lice (Pediculus capitis) between hairs*. J Invest Dermatol 2002;119:626-31.
- 5 Frankowski BL, Weiner LB. *Head lice*. Pediatrics 2002;110:638-43 [Review].
- 6 Williams LK, Reichert A, MacKenzie WR, et al. *Lice, nits, and school policy*. Pediatrics 2001;107:1011-5 [Studio di coorte prospettico].

- 7 Stafford Group. *Head lice: evidence-based guidelines based on the Stafford Report*. J Fam Health Care 2002;12(Suppl 5):1-21 [Linee Guida].
- 8 De Maeseneer J, Blokland I, Willems S, et al. *Wet combing vs. traditional scalp inspection to detect head lice in schoolchildren: observational study*. Br Med J 2000;321:1187-8 [Studio osservazionale].
- 9 Mumcuoglu KY, Friger M, Ioffe-Uspensky I, et al. *Louse comb vs. direct visual examination for the diagnosis of head louse infestations*. Pediatr Dermatol 2001;18:9-12 [Studio comparativo].
- 10 Dodd CS. *Interventions for treating head lice*. Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD001165 [Review].
- 11 Burgess IF, Brown CM, Burgess NA. *Synergized pyrethrin mousse, a new approach to head lice eradication: efficacy in field and laboratory studies*. Clin Ther 1994;16:57-64 [Studio randomizzato comparativo].
- 12 Meinking TL, Taplin D. *Infestations: pediculosis*. Curr Probl Dermatol 1996;24:157-63 [Review].
- 13 Phipps MV. *Permethrin: treatment of head lice infestations*. Am Pharm 1991;NS31:53-6 [Review].
- 14 Quarterman MJ, Leshner JL Jr. *Neonatal scabies treated with permethrin 5% cream*. Pediatr Dermatol 1994;11:264-6 [Case Report].
- 15 Meinking TL, Serrano L, Hard B, et al. *Comparative in vitro pediculicidal efficacy of treatments in a resistant head lice population in the United States*. Arch Dermatol 2002;138:220-4 [Studio comparativo].
- 16 Yoon KS, Gao JR, Lee SH, et al. *Permethrin-resistant human head lice, Pediculus capitis, and their treatment*. Arch Dermatol 2003;139:994-1000 [Studio comparativo con analisi di mutazioni e resistenza ad agenti pediculocidi in vitro].
- 17 Downs AM, Stafford KA, Harvey I, et al. *Evidence for double resistance to permethrin and malathion in head lice*. Br J Dermatol 1999;141:508-11 [Studio comparativo].
- 18 Jones KN, English JC III. *Review of common therapeutic options in the United States for the treatment of pediculosis capitis*. Clin Infect Dis 2003;36:1355-61 [Review].
- 19 Silverton N. *Malathion-resistant pediculosis capitis*. Br Med J 1972;3:646-7 [Case Report].
- 20 Goldsmid JM. *Head louse treatment: is there an insecticide resistance problem?* Med J Aust 1990;153:233-4 [Expert Opinion].
- 21 Burgess IF. *Human lice and their management*. Adv Parasitol 1995;36:271-342 [Review].
- 22 Izri MA, Briere C. *Premiers cas de resistance du Pediculus capitis Linn 1758 au malathion en France*. Press Med 1995;24:1444 [Case Report].
- 23 Witkowski JA, Parish LC. *Pediculosis and resistance: the perennial problem*. Clin Dermatol 2002;20:87-92 [Review].
- 24 Downs AM, Stafford KA, Coles GC. *Head lice: prevalence in schoolchildren and insecticide resistance*. Parasitol Today 1999;15:1-4 [Studio epidemiologico].
- 25 Taplin D, Castillero PM, Spiegel J, et al. *Malathion for treatment of Pediculus humanus var. capitis infestation*. JAMA 1982;247:3103-5 [Studio controllato].
- 26 Burgess IF, Brown CM, Lee PN. *Treatment of head louse infestation with 4% dimeticone lotion: randomised controlled equivalence trial*. Br Med J 2005;330:1423-5 [Studio randomizzato controllato].
- 27 Downs AM, Stafford KA, Hunt LP, et al. *Widespread insecticide resistance in head lice to the over-the-counter pediculocides in England, and the emergence of carbaryl resistance*. Br J Dermatol 2002;146:88-93 [Valutazione della resistenza ad agenti pediculocidi in vitro].
- 28 Burgess IF. *The efficacy of d-phenotrin and permethrin formulations against head lice: a comparison*. Pharm J 1992;249:692-3 [Studio comparativo].
- 29 Kucirka SA, Parish LC, Witkowski JA. *The story of lindane resistance and head lice*. Int J Dermatol 1983;22:551-5 [Review].

- 30 Parish LC, Witkowski JA, Kucirka SA. *Lindane resistance and pediculosis capitis*. Int J Dermatol 1983;22:572-4 [Review].
- 31 Pearlman DL. *A simple treatment for head lice: dry-on, suffocation-based pediculicide*. Pediatrics 2005;114:275-9 [Studio clinico in aperto].
- 32 Bell TA. *Treatment of pediculus humanus var. capitis infestation in Cowlitz County, Washington, with ivermectin and the LiceMeister comb*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:923-4 [Studio clinico in aperto].
- 33 Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, et al. *Comparison of wet combing with malathion for treatment of head lice in UK: a pragmatic randomised controlled trial*. Lancet 2000;356:540-4 [Studio comparativo].
- 34 Veraldi S, Scarabelli G, Rizzitelli G. *Our man in Havana*. Int J Dermatol 1997;36:637-8 [Case Report].
- 35 Svartman M, Finklea JF, Earle DP, et al. *Epidemic scabies and acute glomerulonephritis in Trinidad*. Lancet 1972;i:249-51 [Studio epidemiologico].
- 36 Svartman M, Potter EV, Poon-King T, et al. *Streptococcal infection of scabetic lesions related to acute glomerulonephritis in Trinidad*. J Lab Clin Med 1973;81:182-93 [Studio epidemiologico].
- 37 Barabe P, Bobin P, Charles D, et al. *Nephropathie post-scabieuse d'évolution mortelle*. Nouv Presse Med 1978;7:4300-1 [Case Reports].
- 38 Strong M, Johnstone PW. *Interventions for treating scabies*. Cochrane Database Syst Rev 2007;3:CD000320 [Review].
- 39 Aubin F, Humbert P. *Ivermectin for crusted (Norwegian) scabies*. N Engl J Med 1995;332:612 [Case Reports].
- 40 Meinking TL, Taplin D, Hermida JL, et al. *The treatment of scabies with ivermectin*. N Engl J Med 1995;333:26-30 [Studio in aperto].
- 41 Larralde M, Mijelshon LM, Gonzalez A, et al. *Ivermectin-responsive crusted scabies in four patients*. Pediatr Dermatol 1999;16:69-70 [Case Reports].
- 42 Macotela-Ruiz E, Peña-González G. *The treatment of scabies with oral ivermectin*. Gac Med Mex 1993;129:201-5 [Studio comparativo].
- 43 Glaziou P, Cartel JL, Alzieu P, et al. *Comparison of ivermectin and benzyl benzoate for treatment of scabies*. Trop Med Parasitol 1993;44:331-2 [Studio comparativo].
- 44 Brooks PA, Grace RF. *Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries*. J Paediatr Child Health 2002; 38: 401-404 [Studio comparativo].
- 45 Chouela EN, Abeldaño AM, Pellerano G, et al. *Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies*. Arch Dermatol 1999;135:651-5 [Studio comparativo].
- 46 Usha V, Gopalakrishnan Nair TV. *A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies*. J Am Acad Dermatol 2000;42:236-40 [Studio comparativo].
- 47 Alberici F, Pagani L, Ratti G, et al. *Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies*. Br J Dermatol 2000;142:969-72 [Studio comparativo].
- 48 Barkwell R, Shields S. *Deaths associated with ivermectin treatment of scabies*. Lancet 1997;349:1144-5 [Studio retrospettivo].
- 49 Amerio P, Capizzi R, Milani M. *Efficacy and tolerability of natural synergised pyrethrins in a new thermo labile foam formulation in topical treatment of scabies: a prospective, randomised, investigator-blinded, comparative trial vs. permethrin cream*. Eur J Dermatol 2003;13:69-71 [Studio comparativo].

- 50 Goto H, Lindoso JA. *Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:419-33 [Review].
- 51 González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, et al. *Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004834 [Review].
- 52 González U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. *Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD005067 [Review].
- 53 *Global programme to eliminate lymphatic filariasis*. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:361-80 [Report].
- 54 Terranova M, Padovese V, Klaus S, et al. *Onchocerciasis in Tigray*. *Int J Dermatol* 2007;46(Suppl 2):39-41 [Case report].
- 55 Amazigo U. *The African Programme for Onchocerciasis Control (APOC)*. *Ann Trop Med Parasitol* 2008;102(Suppl 1):19-22 [Report].
- 56 WHO. *Meeting of the International Task Force for Disease Eradication. 1 January 2007*. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:197-208 [Report].
- 57 Udall DN. *Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment*. *Clin Infect Dis* 2007;44:53-60 [Review].
- 58 Padgett JJ, Jacobsen KH. *Loiasis: African eye worm*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:983-9 [Review].
- 59 Boussinesq M. *Loiasis*. *Ann Trop Med Parasitol* 2006;100:715-31 [Review].
- 60 Morrone A, Franco G, Toma L, et al. *A case of loiasis in Rome*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:280-3 [Case report].
- 61 Simonsen PE, Onapa AW, Asio SM. *Mansonella perstans filariasis in Africa*. *Acta Trop* 2010 Feb 10 [Epub ahead of print] [Review].
- 62 Greenaway C. *Dracunculiasis (guinea worm disease)*. *CMAJ* 2004;170:495-500 [Review].
- 63 Veraldi S, Valsecchi M. *Imported tungiasis: a report of 19 cases and review of the literature*. *Int J Dermatol* 2007;46:1061-6 [Case Reports e Review].
- 64 Pilger D, Schwalfenberg S, Heukelbach J, et al. *Investigations on the biology, epidemiology, pathology, and control of Tunga penetrans in Brazil: VII. The importance of animal reservoirs for human infestation*. *Parasitol Res* 2008;102:875-80 [Review].
- 65 Bauer J, Forschner A, Garbe C, et al. *Dermoscopy of tungiasis*. *Arch Dermatol* 2004;140:761-3 [Case Report].
- 66 Heukelbach J, Eisele M, Jackson A, et al. *Topical treatment of tungiasis: a randomized, controlled trial*. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:743-9 [Studio randomizzato controllato].
- 67 Patel S, Sethi A. *Imported tropical diseases*. *Dermatol Ther* 2009;22:538-49 [Review].
- 68 Tamminga N, Bierman WF, de Vries PJ. *Cutaneous larva migrans acquired in Brittany, France*. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1856-8 [Case Report].
- 69 Monsel G, Caumes E. *Recent developments in dermatological syndromes in returning travelers*. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:495-9 [Review].
- 70 Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. *Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers*. *N Engl J Med* 2006;354:119-30 [Review].
- 71 Davies HD, Sakuls P, Keystone JS. *Creeping eruption. A review of clinical presentation and management of 60 cases presented to a tropical disease unit*. *Arch Dermatol* 1993;129:588-91 [Review].
- 72 Veraldi S, Arancio L. *Giant bullous cutaneous larva migrans*. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:613-4 [Case Report].
- 73 Van den Enden E, Stevens A, Van Gompel A. *Treatment of cutaneous larva migrans*. *N Engl J Med* 1998;339:1246-7 [Review].

Linfomi cutanei

E. Berti, M.G. Bernengo, S. Chimenti, N. Pimpinelli

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI

Per linfoma primitivo cutaneo (LC) si intende una proliferazione monoclonale di cellule linfoidee a primitiva insorgenza cutanea, documentata attraverso l'esecuzione di accurate e complete indagini per la stadiazione. La suddetta definizione permette di distinguere i LC dai linfomi secondari della cute (localizzazione cutanea di linfomi insorti a livello extracutaneo, evenienza in assoluto non molto frequente) da un lato e dai cosiddetti pseudolinfomi della cute (malattie linfo-proliferative cutanee di natura iperplastico-reattiva) dall'altro. La diagnosi differenziale tra LC e linfomi secondari della cute si basa sulla negatività delle indagini per la stadiazione. Quella tra LC e pseudolinfomi è basata, allo stato attuale delle conoscenze, sul rilievo della monoclonalità dei linfociti proliferanti e/o dall'anamnesi negativa per specifici e noti eventi in grado di determinare una proliferazione linfo-citaria reattiva clinicamente e/o istologicamente simulante i LC (ad esempio puntura di insetti/artropodi, infezioni, tatuaggio, farmaci, sostanze chimiche, ipersensibilità alla luce, ecc.).

Classificazione ^{1,2}

La classificazione "di consenso" WHO (*World Health Organization*)-EORTC (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer*), pubblicata nel 2005 ¹, rappresenta uno strumento di grande rilevanza clinica, in quanto tiene nel debito conto peculiarità clinico-patologiche e prognosi dei LC – tanto da essere stata quasi interamente recepita dalla classificazione generale WHO delle neoplasie del tessuto linfoide ed emopoietico pubblicata nel 2008 ², e rappresenta uno strumento comune e condiviso tra i vari specialisti coinvolti nella loro diagnosi e terapia.

Classificazione WHO-EORTC dei linfomi con manifestazioni cutanee primitive ¹

Linfomi cutanei a cellule T e NK

Mycosis fungoides

Mycosis fungoides variants and subtypes

- Folliculotropic MF
- Pagetoid reticulosis
- Granulomatous slack skin

Sézary syndrome

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders

- Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
- Lymphomatoid papulosis

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified

- Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive T-cell lymphoma (provisional)
- Cutaneous γ/δ -positive T-cell lymphoma (provisional)
- Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (provisional)

Linfomi cutanei a cellule B

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

Primary cutaneous follicle center lymphoma

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other

- Primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma

Precursor hematologic neoplasm

CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (attualmente definito come Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm, BPDCN)

Condizione essenziale per la corretta applicazione delle suddette classificazioni è la possibilità di una correlazione ragionevolmente accurata tra caratteri clinici, istologici, immunofenotipici e molecolari.

Epidemiologia

La frequenza di osservazione dei LC non è in assoluto rara, se si considera che il 30% circa dei linfomi non Hodgkin ha insorgenza extranodale e che la cute si colloca al secondo posto tra la sedi extranodali. La frequenza relativa delle varie forme clinico-patologiche, riferita principalmente ad una vasta casistica europea, è riportata qui di seguito ¹.

Classificazione WHO-EORTC con frequenza relativa e sopravvivenza a 5 anni ¹

CLASSIFICAZIONE WHO-EORTC	NUMERO	FREQUENZA (%)	SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI (%)
Linfomi cutanei a cellule T			
<i>Andamento clinico indolente</i>			
Micosi fungoide (MF)	519	40	87
Varianti di MF			
– MF follicotropo	61	4	71
– Reticulosi pagetoide	7	< 1	100
– Granulomatoso slack skin	3	< 1	100
Malattie linfoproliferative primitive cutanee a cellule CD30+			
– CTCL, large cell (CD30+)	124	9	94
– Papulosi linfomatoide	191	15	100
Subcutaneous panniculitis-like TCL (α/β T-cell)	5	< 1	78
CTCL, small/medium-sized pleomorphic (CD4+)	22	2	72
<i>Andamento clinico aggressivo</i>			
Sindrome di Sézary	30	2	18
Adult T-cell lymphoma/leukemia	-	-	-
Cutaneous NK/T-cell lymphoma, nasal type	2	< 1	NDA
Aggressive CD8-positive CTCL	9	< 1	12
Cutaneous γ/δ -positive T-cell lymphoma	7	< 1	NDA
Blastic NK cell lymphoma (x)	10	< 1	0
Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified	40	3	16
Linfomi cutanei a cellule B			
<i>Andamento clinico indolente</i>			
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma	65	5	100
Primary cutaneous follicle center lymphoma	145	12	97
<i>Andamento clinico aggressivo</i>			
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	55	4	48
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other	5	< 1	NDA
Primary cutaneous intravascular B-cell lymphoma	5	< 1	NDA
B-lymphoblastic lymphoma	2	< 1	NDA

NDA: dati non disponibili.

Età/sexo

Il picco di incidenza è in generale tra i 40 ed i 70 anni, con differenze anche notevoli legate alle diverse forme clinico-patologiche. Non esistono in generale significative differenze di incidenza legate al sesso, sebbene esistano differenze anche marcate legate alle diverse forme clinico-patologiche.

Decorso e prognosi

La storia naturale, il decorso e la prognosi dei LC risultano molto variabili in relazione alle caratteristiche clinico-patologiche, immunofenotipiche e genotipiche all'esordio della malattia. La sopravvivenza a 5 anni delle diverse forme clinico-patologiche, riferita princi-

palmente ad una vasta casistica europea, è riportata nella Tabella inserita nel paragrafo "Epidemiologia" ¹.

DIAGNOSI

Come sopra specificato, i LC costituiscono un gruppo molto eterogeneo e la loro diagnosi è la sintesi dei caratteri clinici, istologici, immunofenotipici e molecolari.

Linfomi cutanei a cellule T (*cutaneous T-cell lymphoma* – CTCL)

La storia naturale e la prognosi dei CTCL risultano molto variabili in relazione alle caratteristiche clinico-patologiche, immunofenotipiche e genotipiche all'esordio della malattia.

Micosi fungoide (MF) ¹⁻⁴

Rappresenta il prototipo ed il più frequente dei CTCL, ed è caratterizzata dal tipico decorso clinico con evoluzione in stadi successivi: chiazza, placca e nodulo.

Lo stadio di chiazza ("*patch stage*") è caratterizzato dalla comparsa di chiazze eritemato-squamose a limiti netti, di dimensioni variabili, talora atrofiche o pecilodermiche (rilievi papulosi nel contesto di una chiazza atrofica), localizzate caratteristicamente al tronco, alla regione glutea, alla radice degli arti, alla faccia volare degli avambracci. In questa fase, che può durare molti anni (fino a decenni), l'aspetto istologico può risultare scarsamente specifico, tanto da indurre alcuni ad affermare che la diagnosi di MF in fase iniziale è virtualmente impossibile sulla base del solo dato istologico, che può al massimo risultare "in accordo" o "compatibile" con la diagnosi clinica; è stata sottolineata la possibile utilità del reperto di cellule cerebriformi di taglia medio-grande (anche isolate, specialmente se "allineate" nell'epidermide basale) come chiave per la diagnosi istologica di MF in fase iniziale ³. L'*International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) ha formulato nel 2005 una proposta di consenso per la definizione della MF in fase iniziale ⁴, che ha come concetto base la stretta integrazione tra caratteri clinici, istologici ed ancillari (immunoistochimici e molecolari) per la formulazione della diagnosi finale.

Lo stadio di placca ("*plaque stage*") è contraddistinto dalla progressiva infiltrazione delle lesioni cutanee e dal tipico reperto istologico di un infiltrato a banda di cellule cerebriformi generalmente CD4+ (più raramente CD8+, senza alcuna significativa differenza prognostica) nel derma superficiale, con spiccato epidermotropismo (tipico reperto dei cosiddetti microascessi di Pautrier). Fin dallo stadio di chiazza o placca è possibile assistere ad un'evoluzione eritrodermica della malattia: eritema con infiltrazione e desquamazione diffusi alla quasi totalità della superficie cutanea (con tipico interessamento del volto, ipercheratosi palmo-plantare e frequente risparmio delle pieghe del gomito e del cavo popliteo in fase iniziale). In questo caso un'accurata valutazione del sangue circolante è indispensabile per la diagnosi differenziale tra la MF eritrodermica e la sindrome di Sézary (vedi sotto).

Lo stadio nodulo-tumorale ("*tumor stage*"), che rappresenta la fase finale della storia naturale cutanea della MF, è caratterizzato dalla comparsa – in genere su chiazze e/o placche preesistenti

– di lesioni nodulo-tumorali caratterizzate da un denso infiltrato dermico diffuso, a tutto spessore e senza evidente epidermotropismo, di grandi cellule cerebriformi o blastiche (“trasformazione blastica”). Questo stadio è spesso associato ad una “accelerazione” biologica della malattia, con una correlazione abbastanza evidente tra numero crescente di lesioni nodulo-tumorali e/o trasformazione blastica dell’infiltrato da un lato e prognosi ingravescente dall’altro.

Varianti della MF

MF follicolotropa (follicolare, annessotropa)^{1,2}

Nella *MF follicolotropa* (o follicolare o annessotropa, MFF), variante abbastanza rara, il quadro clinico è costituito da papule follicolari ipercheratosiche (spesso confluenti), da placche eritematose “tumide”, talora alopeciche, e più raramente da lesioni acneiformi (comedoniche, nodulo-cistiche, ascessuali) prevalenti nelle aree seborroiche (volto, cuoio capelluto, in misura minore regione presternale e interscapolare). L’istologia è caratterizzata dall’infiltrazione prevalente dell’epitelio follicolare, che può andare incontro a degenerazione mucinosa (mucinosi follicolare). L’analisi molecolare può essere indispensabile nelle forme iniziali per la diagnosi differenziale con l’alopecia mucinosa benigna. Più raramente l’infiltrato può interessare l’epitelio delle ghiandole sudoripare eccrine (*MF siringotropica*). La prognosi della MMF appare meno favorevole di quella della MF classica (70% di sopravvivenza a 5 anni)⁵.

MF granulomatosa (granulomatous slack skin – GSS)^{1,2}

Si tratta di una rara variante, caratterizzata clinicamente da lesioni nodulari e/o placche anulari talora originate dalla confluenza di piccole papule eritematose. Nel caratteristico quadro della GSS, che predilige soggetti adulti di sesso maschile, si osservano aree di cute lassa (“*slack skin*”) eritematosa in corrispondenza delle pieghe ascellari e – in misura minore – inguinali, talora associate a chiazze atrofiche e peclodermiche del tronco. Il quadro istologico è caratterizzato dalla concomitante presenza nel derma di alterazioni tipiche della MF classica e di granulomi simil-sarcoidosici con cellule giganti (che talora presentano all’interno del loro citoplasma linfociti atipici e/o frammenti di fibre elastiche).

Reticulosi pagetoide (RP)^{1,2}

Di questa variante si riconoscevano in passato una forma localizzata a decorso indolente (Woringer-Kolopp) ed una disseminata a decorso aggressivo (Ketrion-Goodman), oggi diversamente classificata come linfoma epidermotropo a cellule T citotossiche (vedi sotto). Attualmente solo la forma localizzata viene denominata RP, considerata una distinta variante clinico-patologica della MF, caratterizzata da placche eritemato-cheratosiche ad estensione centrifuga, policicliche, ad evoluzione erosivo-crostosa, singole o comunque localizzate (in prevalenza agli arti). Istologicamente si apprezza un infiltrato di linfociti atipici di media taglia, dal nucleo cerebriforme o pleomorfo circondato da un alone di citoplasma chiaro (aspetto pagetoide), prevalentemente confinati all’interno di una epidermide psoriasiforme.

Sindrome di Sézary (SS)^{1,2,6}

Storicamente considerata la variante “leucemica” della MF, è contraddistinta clinicamente dalla triade eritrodermia, linfadenopatia generalizzata e presenza di caratteristici linfociti

T atipici dal nucleo convoluto ("cellule di Sézary", CS) nella cute, nel sangue circolante e nei linfonodi. L'eritrodermia può insorgere progressivamente nel corso di mesi o addirittura anni da una dermatite non specifica (più spesso) o evolvere rapidamente "de novo" (più di rado); altre volte (vedi sopra) l'eritrodermia rappresenta l'evoluzione di una MF in stadio di chiazza/placca. L'eritrodermia è molto spesso accompagnata da cheratodermia palmo-plantare ed onicodistrofia, meno frequentemente da alopecia. La cute mostra reperti istologici sovrapponibili a quelli della MF, talora con epidermotropismo meno marcato e spesso con un quadro di per sé non diagnostico. Va sottolineato che non esiste attualmente un pieno consenso sui criteri diagnostici per la SS. La ISCL ha pubblicato nel 2002 una proposta di classificazione dei CTCL eritrodermici ⁶, tuttora in corso di validazione attraverso uno studio prospettico, nella quale il criterio cardine è costituito dal reperto di clone T linfocitario associato a > 1000 CS/mmc nel sangue circolante; criteri aggiuntivi sono rapporto CD4/CD8 > 10, fenotipo aberrante/difettivo (con particolare riferimento agli antigeni CD7 e CD26), evidenza citogenetica di clone aberrante; il reperto di restrizione clonale per il TCR, con clone identico nella cute e nel sangue circolante, appare il più specifico al momento attuale.

Linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto (*adult T-cell leucemia/lymphoma* – ATLL) ^{1,2}

Questa forma è caratterizzata dall'associazione eziologica con l'infezione da HTLV-I. L'ATLL è infatti endemica nelle aree geografiche con un alta prevalenza dell'infezione da HTLV-I nella popolazione (Isole Caraibiche, America Latina, Giappone e parte dell'Africa centrale) e si sviluppa nell'1-5% dei soggetti sieropositivi per HTLV-I dopo più di 20 anni di persistenza del virus. Il quadro clinico è caratterizzato nella maggior parte dei casi (forma acuta) da leucemia, linfadenopatia, organomegalia, ipercalcemia e – nel 50% circa dei casi – interessamento cutaneo (più comunemente lesioni nodulo-tumorali, meno frequentemente papule o placche disseminate). Meno comunemente l'andamento è cronico/indolente e l'interessamento cutaneo è inizialmente esclusivo, con lesioni simil-MF, mentre le cellule T neoplastiche circolanti sono scarse o assenti ("*smoldering*" variant). Il fenotipo delle cellule T neoplastiche è CD3+, CD4+, CD8-, con alta espressione dell'antigene CD25. Il riarrangiamento del TCR è monoclonale, con i geni HTLV-I integrati clonalmente come marker distintivo talora utile nella diagnosi differenziale tra variante cronica "*smoldering*" della ATLL e MF classica o SS.

CTCL a cellule CD30+ (malattie linfoproliferative cutanee a cellule CD30+) ^{1, 2, 7-9}

Costituiscono un ampio spettro di malattie linfoproliferative a primitiva insorgenza cutanea caratterizzate da:

1. reperto di grandi cellule atipiche CD30+ in numero e distribuzione variabili;
2. possibile e frequente regressione spontanea delle lesioni;
3. decorso cronico.

Un estremo dello spettro è costituito dai *CTCL a grandi cellule (anaplastiche) CD30+*, contraddistinti da alcuni caratteri peculiari:

1. presentazione clinica con placche e/o noduli per lo più isolati o comunque con distribuzione loco-regionale, più raramente multifocali;
2. possibile storia clinica di regressione spontanea (più spesso parziale) delle lesioni;
3. ottima e rapida risposta alla terapia locale (radioterapia o escissione chirurgica);

4. prognosi favorevole (90% di sopravvivenza a 5 anni) nonostante le recidive relativamente frequenti;
5. istologia con infiltrato dermico (o dermo-ipodermico) diffuso composto in prevalenza da aggregati coesivi di grandi cellule a morfologia prevalentemente anaplastica o più raramente pleomorfa o immunoblastica;
6. espressione dell'antigene CD30 (> 75%) da parte delle cellule neoplastiche, che hanno un fenotipo prevalentemente CD4+ e frequentemente esprimono i marker di citotossicità (TIA-1, *granzyme* B, perforina).

Questi linfomi non esprimono generalmente EMA e ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) – molecole indicative della translocazione cromosomica 2;5 – a differenza delle forme con interessamento cutaneo secondario, né esprimono l'antigene CD15 a differenza del linfoma di Hodgkin ^{7,8}. L'altro estremo dello spettro è rappresentato dalla *papulosi linfomatoide* (PL), definita come CTCL sulla base del riarrangiamento monoclonale del TCR. Questa peculiare entità clinico-patologica è caratterizzata dall'eruzione subentrante di lesioni papulo-nodulari, ad evoluzione ulcero-necrotica e regressione spontanea con minimi esiti pigmentari e/o cicatriziali. Il quadro istologico è caratterizzato più spesso da un infiltrato dermico superficiale e medio con tipica disposizione "a V", composto da grandi cellule atipiche CD30+ sparse nel contesto di un abbondante infiltrato infiammatorio linfo-istiocitario e granulocitario (PL tipo A); più raramente, e talora caratteristicamente in lesioni diverse dello stesso paziente, l'infiltrato è simil-MF: a banda nel derma superficiale, composto da cellule cerebriformi che esprimono in modo incostante l'antigene CD30 (PL tipo B); è infine possibile il riscontro di un quadro istologico a grandi cellule CD30+ (PL tipo C); in questo caso, come nel caso di quadro clinico da CTCL a grandi cellule CD30+ associato peraltro ad istologia sovrapponibile a quella della PL tipo A, si parla di malattie linfoproliferative cutanee CD30+ "borderline" ⁹.

CTCL sottocutaneo simil-panniculitico (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma – SPLTL*) ^{1, 2, 10}

Il SPLTL è caratterizzato clinicamente da placche e/o noduli sottocutanei, per lo più localizzati agli arti inferiori, che vanno talora incontro ad ulcerazione e possono essere accompagnati da febbre. Il quadro istologico è contraddistinto dal caratteristico infiltrato sottocutaneo composto da cellule pleomorfe di taglia variabile che infiltrano i lobuli adiposi (con il peculiare reperto del "rimming" di singoli lobuli adiposi da parte delle cellule neoplastiche). Derma ed epidermide, al contrario di forme simil-SPLTL classificate nella categoria dei linfomi T gamma/delta (vedi sotto), sono risparmiate dall'infiltrato. Le cellule T neoplastiche esprimono i marker di citotossicità (TIA-1 e *granzyme* B) e mostrano un fenotipo CD3+, CD4-, CD8+, TCR alfa/beta+, tanto che la diagnosi di SPLTL va attualmente ristretta ai casi con fenotipo alfa/beta+. Il decorso è generalmente cronico, a differenza di quello delle forme gamma/delta+, con una sopravvivenza a 5 anni dell'80% circa.

Linfoma cutaneo NK/T tipo nasale (*cutaneous NK/T cell lymphoma, nasal type – nNKTL*) ^{1, 2, 11}

Si tratta di un linfoma correlato a virus di Epstein-Barr (EBV), che ha nella cute la sua seconda sede di localizzazione in ordine di preferenza dopo la cavità nasale ed il rinofaringe. Nel

passato questi casi venivano designati come *lethal midline granuloma*. La malattia predilige i maschi adulti, ed è più comune in Asia e nell'America Latina. Il quadro clinico è caratterizzato dalla comparsa di placche e/o noduli multipli, spesso ulcerati, in corrispondenza del tronco o – caratteristicamente – nella zona centrofacciale dove provoca distruzione dei tessuti molli. Possono essere presenti sintomi sistemici (febbre, astenia, dimagrimento), talora accompagnati da sindrome emofagocitica. Il quadro istologico è contraddistinto da un infiltrato dermico diffuso prevalentemente costituito da cellule pleomorfe di taglia variabile (per lo più media), con impegno secondario del sottocute e – meno frequentemente – dell'epidermide. Angiocentricità ed angiodistruzione risultano spesso prominenti ed accompagnati da estesa necrosi. Il fenotipo delle cellule neoplastiche è CD2+, CD3s-, CD3c+, CD56+, TIA-1+, TCR-, EBV+. Il decorso è rapidamente aggressivo, con rapida diffusione sistemica (midollo osseo, con o senza leucemizzazione) ¹¹. Il cosiddetto *hydroa vacciniforme-like CTCL*, raro linfoma EBV-associato che colpisce i bambini quasi esclusivamente nell'America Latina ed è caratterizzato da esordio con lesioni eruttive papulovesicolose simili a quelle dell'idroa vacciniforme, viene attualmente considerato una variante del nNKTL.

Linfomi cutanei a cellule T periferiche (*cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified – PTL-U*) ^{1,2}

Nella classificazione WHO-EORTC ¹ e nella WHO 2008 ² i PTL-U costituiscono un gruppo eterogeneo che contiene tutte le forme di linfoma T che non possono essere meglio definite. Alcune di queste forme vengono distinte come entità provvisorie.

CTCL aggressivo epidermotropo a cellule CD8+ citotossiche (aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic CTCL; entità provvisoria) ^{1, 2, 10, 12}

Il quadro clinico è quello classicamente definito come reticolosi pagetoide disseminata di Ketrón-Goodman: chiazze, placche e/o noduli, spesso con emorragia ed ulcerazione centrale e talora ipercheratosici, con marcata e rapida tendenza alla disseminazione anche quando quando inizialmente localizzate. Il quadro istologico è contraddistinto da infiltrato lichenoidale composto da cellule pleomorfe di taglia medio-piccola o medio-grande, con marcato epidermotropismo (lineare e pagetoide), spongiosi e cheratinociti necrotici alla giunzione dermo-epidermica. Il fenotipo delle cellule neoplastiche è caratteristicamente CD3+, CD4-, CD8+, CD45RO-, CD45RA+, TIA-1+, EBV-, con indice di proliferazione (MIB-1+) > 50%. Il decorso è aggressivo, con rapida disseminazione cutanea e diffusione extracutanea in sedi inusuali (polmone, testicolo, SNC, cavo orale), e rapidamente fatale ^{10, 12}.

Linfoma cutaneo a cellule T gamma/delta+ (cutaneous gamma/delta+ T-cell lymphoma, GDL; entità provvisoria) ^{1, 2, 13}

Questo gruppo è caratterizzato da una proliferazione clonale di cellule T mature, attivate, gamma/delta+ con fenotipo citotossico, ed include anche i casi con presentazione clinica simil-SPLTL con fenotipo gamma/delta+ delle cellule neoplastiche. Il quadro clinico del GDL è caratterizzato da placche e/o noduli ulcero-necrotici disseminati, localizzati preferenzialmente alle estremità degli arti, con frequente interessamento delle mucose e di altre sedi extranodali. I quadri simil-SPLTL sono talora accompagnati da sindrome emofagocitica. Dal punto di vista istologico il GDL si caratterizza per tre principali pattern: epidermotropo (simil-CTCL epidermo-

tropo aggressivo a cellule citotossiche CD8+), dermico e sottocutaneo (simil-SPLTL), non di rado coesistenti nello stesso paziente; spesso è presente necrosi con angioinvasione. Il fenotipo delle cellule neoplastiche è caratteristicamente betaF1-, gamma/delta+ (NB evidenziabile al momento solo su tessuto congelato), CD2+, CD3+, CD5-, CD7+/-, CD56+, EBV-, TIA-1+; CD4 e CD8 sono spesso entrambi non espressi, ed il TCR gamma/delta è caratteristicamente riarrangiato. Il decorso è prevalentemente aggressivo, con sopravvivenza mediana di 15 mesi¹³.

CTCL a piccole/medie cellule pleomorfe CD4+ (small/medium pleomorphic CD4+ T-cell lymphoma; entità provvisoria)^{1,2}

Questo gruppo è caratterizzato da presentazione clinica con noduli o placche per lo più isolate, quadro istologico costituito da infiltrato dermico nodulare o nodulare/diffuso costituito per lo più (> 70%) da cellule pleomorfe di piccola-media taglia a fenotipo T CD4+, buona risposta a trattamento non aggressivo (radioterapia, escissione chirurgica) e prognosi generalmente favorevole (60-80% di sopravvivenza a 5 anni) ed in particolare eccellente nei casi con lesioni solitarie o localizzate.

Forme non altrimenti caratterizzabili (PTL-U)^{1, 2, 10, 14}

Questo gruppo eterogeneo include le forme non altrimenti caratterizzabili. Il quadro clinico è generalmente caratterizzato da placche e/o lesioni nodulo-tumorali multiple, meno frequentemente solitarie o localizzate; il quadro istologico è rappresentato da un infiltrato di cellule di taglia medio-grande a morfologia pleomorfa o simil-immunoblastica. Il fenotipo delle cellule neoplastiche è per lo più CD4+ aberrante/difettivo^{10, 14}. Il decorso clinico è generalmente aggressivo, con sopravvivenza stimata del 20% a 5 anni, senza differenze apprezzabili tra i casi con lesioni disseminate e quelli con lesioni localizzate¹⁴.

Linfomi cutanei a cellule B

Linfomi primitivi cutanei della zona marginale (primary cutaneous marginal zone lymphoma – pcMZL)^{1, 2, 15-18}

Il pcMZL è un linfoma indolente, che colpisce gli adulti di entrambi i sessi e viene attualmente considerato parte del vasto gruppo dei MZL extranodali^{1,2}.

La presentazione clinica tipica dei pcMZL è costituita da papule, placche e/o noduli a distribuzione per lo più loco-regionale, con spiccata predilezione per il tronco e gli arti (specialmente le braccia), anche se non è infrequente il reperto di lesioni che interessano sedi non contigue (multifocali). Le lesioni possono andare incontro a regressione parziale nelle loro fasi iniziali. Nonostante la discreta tendenza alle ricadute cutanee, la diffusione extracutanea dei pcMZL è assolutamente rara e la loro prognosi è eccellente, con sopravvivenza a 5 anni vicina al 100%^{1,2, 15}. L'associazione dei pcMZL con l'infezione da *Borrelia burgdorferi* è descritta in una minoranza di casi europei^{1,2}.

Il quadro istologico è caratterizzato da infiltrato dermico da nodulare a diffuso, composto da cellule centrocito-simili di taglia piccola-media (cellule della zona marginale), cellule linfoplasmocitoidi e plasmacellule, commisti a numerosi piccoli linfociti (per lo più a fenotipo T) e a rare cellule centroblasto- e immunoblasto-simili. È frequente il reperto di follicoli linfatici reattivi, spesso caratteristicamente circondati e infiltrati ("colonizzati") da cellule neoplastiche centro-

cito-simili e di cellule linfoplasmocitoidi e plasmacellule monoclonali alla periferia delle aree di infiltrato. Il fenotipo CD20+, CD79a+, bcl2+, CD5-, CD10, bcl6- delle cellule neoplastiche è un utile elemento aggiuntivo per la diagnosi differenziale con i linfomi primitivi cutanei a cellule centrofollicolari^{16,17}, specialmente quando queste circondano e "colonizzano" follicoli linfatici reattivi CD10+, bcl6+; le cellule a differenziazione plasmacellulare sono caratteristicamente CD20-, CD79a+, CD138+, clg+ (monoclonali). Dal punto di vista molecolare, è frequente il reperto di riarrangiamento monoclonale per le catene pesanti delle immunoglobuline; i pcMZL presentano talora translocazione t(14:18)(q32;q21), ma non altre caratteristiche invece dei linfomi gastrici del MALT quali t(11:18)(q21;q21) o t(1:14)(p22;q32)¹⁸.

Linfomi primitivi cutanei del centrofollicolo (*primary cutaneous follicle center lymphoma – pcFCL*)^{1,2,19-21}

Il pcFCL è un linfoma indolente, che colpisce gli adulti di entrambi i sessi, con presentazione clinica tipica costituita da placche e/o noduli anche di grandi dimensioni a distribuzione per lo più loco-regionale, con spiccata predilezione per il tronco ed il distretto testa/collo ed in misura molto minore per gli arti. Le lesioni di più grandi dimensioni sono spesso caratteristicamente circondate da lesioni più piccole e meno infiltrate (macule, chiazze e/o placche anche anulari), che possono precedere la comparsa e rapida crescita delle lesioni più "costruite" di mesi o anni^{1,2}. Al pari dei pcMZL, nonostante la discreta tendenza alle ricadute cutanee, la diffusione extracutanea dei pcFCL è rara e la loro prognosi ottima (sopravvivenza > 95% a 5 anni^{1,2,15,19-21}).

Il quadro istologico è caratterizzato da infiltrato dermico da nodulare (follicolare) a diffuso, chiaramente variabile con l'età e la velocità di crescita delle lesioni cutanee ed anche con la sede di insorgenza (pattern follicolare di gran lunga più frequente nelle lesioni del cuoio capelluto rispetto a quelle del tronco). Le cellule neoplastiche (centrociti, spesso di grande taglia e multilobati) nelle lesioni iniziali sono associate ad un gran numero di piccoli linfociti T reattivi; i follicoli neoplastici sono composti da cellule bcl6+ (con basso indice di proliferazione) associate a cellule dendritiche CD21+/CD35+, hanno limiti indistinti, non presentano macrofagi con corpi tingibili, hanno una zona mantellare ridotta o assente. Con la progressione in lesioni nodulo-tumorali le cellule neoplastiche aumentano di numero e taglia, mentre viceversa i piccoli linfociti T reattivi diminuiscono chiaramente, fino a configurare una monotona popolazione di grandi cellule centrofollicolari (grandi centrociti per lo più multilobati, talora fibroblasto-simili, eventualmente associati a centroblasti ed immunoblasti sparsi); i follicoli non sono più evidenziabili come tali, se non come residui cluster di cellule dendritiche CD21+/CD35+. Il fenotipo delle cellule neoplastiche è CD20+, CD79a+, CD5, CD10+/- (pos. soprattutto nelle lesioni con pattern follicolare), bcl6+, bcl2-/+ (modesta positività nella minoranza delle cellule neoplastiche), MUM-1/IRF4-^{20,21}. Dal punto di vista molecolare, è frequente il reperto di riarrangiamento monoclonale per le catene pesanti delle immunoglobuline, con mutazioni ipersomatiche dei geni che codificano per regione variabile, catene leggere e pesanti che ulteriormente supportano l'origine centrofollicolare di questi linfomi; nella maggior parte degli studi i pcFCL non hanno mostrato la traslocazione t(14:18) caratteristica dei linfomi follicolari sistemici e di parte dei linfomi diffusi a grandi cellule²².

Linfomi primitivi cutanei diffusi a grandi cellule, tipo gamba (*primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma – pcDLBCL, leg-type*) ^{1, 2, 15, 19-22}

Il pcDLBCL, *leg-type* è un linfoma relativamente raro (10% di tutti i linfomi primitivi cutanei a cellule B), mediamente aggressivo, che predilige i soggetti anziani di sesso femminile ed ha nella(e) gamba(e) la sede elettiva di localizzazione ^{1, 2, 15, 19, 20}. La presentazione clinica tipica è costituita da placche e/o noduli a rapida crescita, quasi sempre localizzati in corrispondenza della(e) gamba(e). A differenza dei pcMZL e dei pcFCL, i pcDLBCL, *leg-type* mostrano una maggiore tendenza alla disseminazione extracutanea ed hanno una prognosi meno favorevole (55% sopravvivenza a 5 anni), anche quando non localizzati in corrispondenza degli arti inferiori; da sottolineare che la presenza di lesioni multiple al momento della diagnosi rappresenta un fattore prognostico nettamente sfavorevole rispetto ai casi con lesioni singole (40 vs. 100% di sopravvivenza a 5 anni) ^{1, 2, 15, 19, 20}.

Il quadro istologico è caratterizzato da infiltrato dermico fin dall'inizio diffuso, composto in larga prevalenza da una popolazione monotona (o comunque da aggregati coesi) di cellule centroblasto- e immunoblasto-simili rapidamente proliferanti, con componente T linfocitaria reattiva minima o assente. Il fenotipo delle cellule neoplastiche è CD20+, CD79a+, bcl2+ (intensa positività nella grande maggioranza delle cellule neoplastiche), bcl6+/-, CD10-, MUM-1/IRF4+ ¹⁹⁻²¹. Dal punto di vista molecolare, è costante il reperto di riarrangiamento monoclonale per le catene pesanti delle immunoglobuline. I pcDLBCL, *leg-type* non mostrano la traslocazione t(14:18), nonostante l'intensa espressione della proteina bcl2 (possibilmente correlata, almeno in alcuni casi, alla amplificazione cromosomica del gene bcl2) ²². Alterazioni cromosomiche sono state rilevate in > 85% dei casi di pcDLBCL, *leg-type* ²², che hanno un profilo di espressione genica da cellula B attivata ²¹.

Altri linfomi primitivi cutanei diffusi a grandi cellule (*primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other*) ^{1, 2, 23}

L'unica entità (meglio) caratterizzata è costituita dal linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule intravascolare (*primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma*), caratterizzato clinicamente da chiazze eritemato-cianotiche "livedoidi" generalmente localizzate agli arti inferiori, ed istologicamente da grandi cellule B proliferanti all'interno di vasi dilatati nel derma e nel sottocute. I casi con lesioni limitate alla cute, seppur decisamente rari, hanno una prognosi migliore di quelli (più frequenti) nei quali coesiste interessamento del sistema nervoso centrale (56 vs. 22% di sopravvivenza a 5 anni) ^{1, 2, 23}.

Algoritmo diagnostico (proposta del GILC, Gruppo Italiano multidisciplinare Linfomi Cutanei)

I livello

Esame clinico

Esame istologico (ematossilina-eosina, PAS, Giemsa)

Analisi immunohistochimica (su materiale fissato)

- Tipizzazione infiltrato cutaneo T (CD3) o B (CD20, CD79a) e correlazione morfo-immunologica
- Valutazione monoclonalità catene leggere (kappa/lambda) immunoglobuline citoplasmatiche (linfomi B)
- Valutazione della espressione di antigeni o proteine con rilevanza diagnostica e/o prognostica (CD30, CD56, TIA-1, ALK-1, bcl-2, bcl-6)

(continua)

(segue)

Il livello

Analisi immunocitochimica (su materiale congelato a fresco)

- Valutazione monoclonalità catene leggere delle immunoglobuline di superficie (linfomi B)
- Identificazione sottotipi rari e/o peculiari (gamma/delta)

Analisi molecolare (Southern Blot, PCR)

- Valutazione riarrangiamento clonale T-cell receptor (linfomi T) e catene pesanti Ig (linfomi B)
- Valutazione espressione oncogeni specifici, virus-correlati o meno (EBV, CMV, bcl-1, bcl-2, bcl-6, c-myc, ecc.)
- Profilo espressione genica (microarrays)

Stadiazione

Ai fini della stadiazione è opportuno al momento attuale fare riferimento alle raccomandazioni di consenso contenute nella proposta di revisione del sistema TNM specifico per MF/SS²⁴ ed in quella di uno specifico sistema TNM per i linfomi cutanei non MF/SS²⁵, nonché nella proposta di gestione clinica dei linfomi cutanei a cellule B (*cutaneous B-cell lymphomas* – CBCL)²⁶ formulate da ISCL ed EORTC (vedi “Gestione terapeutica” per quest’ultima).

STADI TNMB	REVISIONE DELLA CLASSIFICAZIONE TNMB PROPOSTA PER MM/SS DA ISCL/EORTC ²⁴
Cute	
T ₁	Chiazze, papule e/o placche che interessano < 10% della superficie cutanea. Possibile ulteriore stratificazione in T _{1a} (solo chiazze) vs. T _{1b} (placche ± chiazze)
T ₂	Chiazze, papule e/o placche che interessano > 10% della superficie cutanea. Possibile ulteriore stratificazione in T _{2a} (solo chiazze) vs. T _{2b} (placche ± chiazze)
T ₃	Una o più lesioni nodulo-tumorali (≥ 1 cm diametro)
T ₄	Eritrodermia (eritema confluyente che copre ≥ 80% della superficie cutanea)
Linfonodi	
N ₀	Non linfonodi clinicamente rilevabili; biopsia non richiesta
N ₁	Linfonodi clinicamente rilevabili; istologia grado 1 Dutch o LN _{0,2} NCI
N _{1a}	Non clonale
N _{1b}	Clonale
N ₂	Linfonodi clinicamente rilevabili; istologia grado 2 Dutch o LN ₃ NCI
N _{2a}	Non clonale
N _{2b}	Clonale
N ₃	Linfonodi clinicamente rilevabili; istologia grado 3 Dutch o LN ₄ NCI, clonale o non clonale
N _x	Linfonodi clinicamente rilevabili; istologia non disponibile
Visceri	
M ₀	Assenza di interessamento viscerale
M ₁	Presenza di interessamento viscerale (necessario specificare l’organo; conferma istologica opportuna)
Sangue	
B ₀	Assenza di interessamento ematico significativo: ≤ 5% linfociti circolanti sono cellule atipiche (di Sézary)
B _{0a}	Non clonale
B _{0b}	Clonale
B ₁	Bassa massa tumorale: > 5% linfociti circolanti sono cellule atipiche (di Sézary), ma non criteri B2
B _{1a}	Non clonale
B _{1b}	Clonale
B ₂	Elevata massa tumorale: ≥ 1000/uL cellule di Sézary con clonalità

Revisione ISCL/EORTC della classificazione MF/SS ²⁴

MF COOPERATIVE GROUP 1979				ISCL-EORTC 2007				
	T	N	M		T	N	M	B
IA	1	0	0	IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1	0	IIA	1,2	1-2	0	0,1
IIB	3	0,1	0	IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0,1	0	III	4	0-2	0	0-1
				IIIA	4	0-2	0	0
				IIIB	4	0-2	0	1
IVA	1-4	2-3	0	IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVB	1-4	0-3	1	IVA ₂	1-4	3	0	0-2
				IVB	1-4	0-3	1	0-2

Proposta ISCL/EORTC sulla classificazione TNM dei linfomi non MF/SS ²⁵

CLASSIFICAZIONE		DESCRIZIONE
T	T1	Lesione cutanea solitaria: – T1a diametro ≤ 5 cm – T1b diametro > 5 cm
	T2	Interessamento loco-regionale: Lesioni multiple, eventualmente coalescenti, limitate ad una singola regione cutanea o che si estendono a due regioni contigue – T2a lesioni comprese in un'area circolare ≤ 15 cm di diametro – T2b lesioni comprese in un'area circolare > 15 cm di diametro
	T3	Interessamento multifocale o generalizzato: – T3a lesioni multiple che interessano 2 regioni non contigue – T3b lesioni multiple che interessano ≥ 3 regioni
N	N0	Assenza di interessamento clinico o istologico dei linfonodi
	N1	Interessamento di una stazione linfonodale periferica che drena un'area cutanea interessata (anche in precedenza)
	N2	Interessamento di 2 o più stazioni linfonodali periferiche o di qualsiasi stazione che non drena un'area cutanea interessata (anche in precedenza)
	N3	Interessamento di linfonodi profondi
M	M0	Non evidenza di malattia extracutanea non linfonodale
	M1	Evidenza di malattia extracutanea non linfonodale

Indagini per la stadiazione (proposta del GILC, Gruppo Italiano multidisciplinare Linfomi Cutanei, sulla base delle linee guida internazionali) ²⁴⁻²⁶

I livello

Esami ematochimici

- Emocromo con formula
- Immunolettroforesi
- Lattico-deidrogenasi (LDH), beta-2-microglobulina, ferritina
- Ig quantitative

Biopsia linfonodi clinicamente sospetti

TC collo-torace-addome completo

Biopsia osteo-midollare

Facoltativa nella MF stadio I e nei linfomi a cellule B indolenti (FCL, MZL), se non su specifiche indicazioni emerse dalle altre indagini per la stadiazione

II livello

Tipizzazione linfocitaria sangue circolante (eventuale valutazione cloni Vbeta TCR)

Analisi molecolare (linfonodi istologicamente sospetti, sangue circolante)

GESTIONE TERAPEUTICA

Raccomandazioni di consenso sono state recentemente formulate dalla EORTC *Cutaneous Lymphoma Task Force* e dalla ISCL per MF/SS ²⁷ e per i linfomi cutanei a cellule B (*cutaneous B-cell lymphoma* – CBCL) ²⁶; per quanto riguarda i linfomi cutanei a cellule T non MF/SS, ad oggi si può fare riferimento alle raccomandazioni contenute nel lavoro di revisione WHO/EORTC pubblicato nel 2005. Su questa base, con la piena consapevolezza che i numerosi studi clinici in corso potranno consigliare approcci nuovi e/o diversificati, il GILC propone al momento attuale il seguente algoritmo di terapia.

MF ^{27, 28}

Nel *I stadio* di malattia, viene raccomandata la PUVA-terapia, eventualmente associata ad interferone a basse dosi (PUVA-IFN) nello stadio *IIA* e nei pazienti ricaduti dopo PUVA. Nello stadio *IA* e nella RP la PUVA-terapia ha come alternative la radioterapia, anche a bassi voltaggi, e la fototerapia UVB a banda stretta. Nello stadio *IB*, limitatamente ai pazienti con lesioni prevalenti in chiazza, la PUVA-terapia ha come alternativa la fototerapia UVB a banda stretta 311 nm. Nella MF follicolotropa viene raccomandato trattamento con PUVA-terapia in combinazione con retinoidi (meglio se specifici introduzione come il bexarotene) ²⁸ e radioterapia su singole lesioni di maggior spessore.

Negli *stadi IIB e III* viene raccomandata, ove possibile, la radioterapia (TSEBI, eventualmente integrata da radioterapia standard su singoli campi). Nel *III stadio*, PUVA-IFN o fotochemioterapia extracorporea (FCE, altrimenti nota come fotoferesi) possono utilmente sostituire la radioterapia (o anche integrarla nel caso della FCE). Negli *stadi IIB e III* può essere impiegata monochemioterapia con gemcitabina o doxorubicina liposomiale (vedi stadio IV).

Nel *IV stadio* è indicato il trattamento chemioterapico. L'utilizzo di regimi di polichemioterapia convenzionale di I-II-III generazione (COP- o CHOP-like) dà risultati globalmente scadenti, soprattutto in termini di durata della risposta, con l'aggravante di una severa immunodepressione. La letteratura internazionale, inclusa quella prodotta da studi sotto l'egida del GILC, induce a raccomandare gemcitabina in monoterapia nella MF stadio IIB-IV) e nei PTL-U; una valida alternativa terapeutica nella MF stadio IIB-IV e nei PTL-U è rappresentata dalla doxorubicina liposomiale. In caso di ricaduta dopo almeno una linea di terapia sistemica, è attualmente indicato il trattamento con bexarotene orale ^{27,28}, che in accordo con i risultati di uno studio pilota osservazionale condotto dal GILC può essere suggerito come possibile terapia di consolidamento nei pazienti con CTCL avanzati, ricaduti o refrattari in remissione o almeno stabilizzati con precedenti trattamenti radio-chemioterapici ²⁸. In caso di "resistenza" ai trattamenti sopraelencati possono essere impiegate in casi selezionati procedure trapiantologiche o nuove terapie, ovviamente meglio se all'interno di studi clinici controllati.

SS ²⁷

Nei pazienti con bassa massa tumorale, la FCE viene raccomandata come trattamento di scelta ove possibile, con PUVA-IFN come alternativa. Nei casi con elevata massa tumorale viene raccomandata chemioterapia con fludarabina o alemtuzumab, utilizzabili anche in associazione o in terapia sequenziale con FCE.

Malattie linfoproliferative a cellule CD30+ ^{1,7,8}

Nella forma *a grandi cellule* il trattamento di elezione è la radioterapia; la chemioterapia – con schemi COP- o CHOP-like in I linea – è indicata nei pazienti con lesioni multiple disseminate e nei casi resistenti o pluriricaduti dopo radioterapia. Nella papulosi linfomatoidi il trattamento ha come opzioni: osservazione, steroidi a cicli, fototerapia (UVB, PUVA), methotrexate a basse dosi. Le lesioni "borderline" dovrebbero essere trattate sulla base del quadro clinico ^{7,8}.

CTCL sottocutaneo simil-panniculitico ¹

Il trattamento di questi pazienti va individualizzato. In linea generale, la terapia steroidea sistemica è indicata nella maggior parte dei casi (decorso indolente), mentre la chemioterapia – con schemi CHOP-like – è indicata nei casi con decorso più aggressivo.

Peripheral T-cell Lymphoma, Unspecified (PTL-U) ¹

Il decorso clinico, con poche eccezioni, è aggressivo e più o meno rapidamente fatale. Viene raccomandato trattamento chemioterapico con schemi CHOP-like in I linea (con gemcitabina o doxorubicina liposomiale in monoterapia come alternativa) e procedure trapiantologiche in II linea.

Nel linfoma a piccole/medie cellule pleomorfe CD4+ viene raccomandata radioterapia

nei pazienti con lesioni localizzate (anche la sola escissione chirurgica se lesioni isolate) e chemioterapia – con schemi *COP-like* – nei pazienti con lesioni disseminate o ricaduti dopo radioterapia.

Linfomi cutanei a cellule B ²⁶

Nelle forme indolenti (MZL, FCL) viene raccomandata radioterapia nei pazienti con lesioni localizzate (anche escissione chirurgica se lesioni isolate) e chemioterapia nei pazienti con lesioni cutanee diffuse o non responsivi alla radioterapia o pluriricaduti dopo radioterapia. Gli schemi generalmente utilizzati nei CBCL sono quelli *COP-like* e *CHOP-like* in I linea, eventualmente associati con (o seguiti da) rituximab (immunotossina anti-CD20) ²⁶.

Nella forma più aggressiva (DLBCL, *leg-type*) viene in linea generale raccomandata chemioterapia con schemi *CHOP-like*, con la radioterapia come alternativa nei casi con lesione unica ²⁶. Nei pazienti ricaduti ed in quelli in cui esistono controindicazioni assolute o relative alla chemioterapia viene raccomandato trattamento sistemico con rituximab; tale trattamento per via intralesionale può costituire un'alternativa alla radioterapia in casi molto selezionati ²⁶.

Raccomandazioni per il trattamento iniziale dei linfomi cutanei a cellule B ²⁶

	ESTENSIONE DELLE LESIONI	TERAPIA DI PRIMA LINEA	TERAPIA DI SECONDA LINEA
PCMZL	Solitaria/localizzata	Escissione chirurgica Radioterapia locale (antibiotici) ^a	IFN alfa i.l. Rituximab i.l.
	Multifocale	Clorambucile p.o. Radioterapia locale (antibiotici) ^a	IFN alfa i.l. Rituximab i.l.
PCFCL	Solitaria/localizzata	Radioterapia locale Escissione chirurgica	IFN alfa i.l. Rituximab i.l.
	Multifocale	Radioterapia locale Chemioterapia +/- rituximab (R-CHOP) ^b	Rituximab e.v. o i.l.
PCLBCL, LT	Solitaria/localizzata	R-CHOP (radioterapia locale?)	Radioterapia locale Rituximab e.v.
	Multifocale	R-CHOP	Rituximab e.v.

^a In caso di evidenza di infezione da *B. burgdorferi*; ^b In pazienti non eleggibili per la RT o che abbiano sviluppato malattia extracutanea.

i.l.: intralesionale; e.v.: endovenoso.

Follow-up

Sulla base dei dati della letteratura e dell'esperienza consolidata, il GILC raccomanda al momento attuale quanto segue:

➤ controllo clinico

- ogni 6 mesi
- MF stadio I
- CTCL CD30+
- CBCL indolenti (MZL, FCL)
- ogni 3 mesi
- MF stadio II-IV
- S. Sézary
- PTLU
- DLBCL (leg-type e others)

in occasione di ricaduta (eventuale biopsia)

➤ restaging

- ogni 12 mesi
- MF stadio I
- CTCL CD30+
- CBCL indolenti (MZL, FCL)
- ogni 6 mesi
- MF stadio II-IV
- SS
- PTLU
- DLBCL (leg-type e others)

su specifica indicazione clinica.

Bibliografia

- ¹ Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. Blood 2005;105:3768-85 [Review + Linee Guida].
- ² Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2008 [Review + Linee Guida].
- ³ Santucci M, Biggeri A, Feller AC, et al. *Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides. An EORTC Cutaneous Lymphoma Study Group investigation*. Am J Surg Pathol 2000;24:40-50 [Studio retrospettivo in doppio cieco].
- ⁴ Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. for the International Society for Cutaneous Lymphoma. *Defining early mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol 2005;53:1053-63 [Review + Linee Guida].
- ⁵ Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. *Follicular mycosis fungoides: a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis*. Arch Dermatol 2001;138:191-8 [Studio retrospettivo osservazionale].
- ⁶ Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. *Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma*:

- report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106 [Consensus Report].
- 7 Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. *Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group.* *Blood* 2000;95:3653-61 [Review + Linee Guida].
 - 8 Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al. *CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: The Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.* *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1049-58 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 9 El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. *Lymphomatoid papulosis. Reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C.* *Arch Dermatol* 2004;140:441-7 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 10 Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, et al. *Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop.* *Cancer* 2003;97:610-27 [Consensus Report].
 - 11 Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, et al. *CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature.* *Ann Oncol* 2004;15:1097-108 [Review + studio retrospettivo osservazionale].
 - 12 Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, et al. *Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behaviour.* *Am J Pathol* 1999;155:483-92 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 13 Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. *Gamma-delta-T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma.* *Blood* 2003;101:3407-12 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 14 Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al. *Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients.* *Blood* 2003;102:2213-9 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 15 Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N et al. *Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas.* *J Clin Oncol* 2006;24:1376-82 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 16 de Leval L, Harris NL, Longtine J, et al. *Cutaneous B-cell lymphomas of follicular and marginal zone types. Use of Bcl-6, CD10, Bcl-2, and CD21 in differential diagnosis and classification.* *Am J Surg Pathol* 2001;25:732-41 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 17 Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Janssen PM, et al. *Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance.* *Br J Dermatol* 2003;149:1183-91 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 18 Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. *T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma.* *Blood* 2003;101:2335 [Studio prospettico osservazionale].
 - 19 Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM et al. *Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers.* *J Clin Oncol* 2007;25:1581-7 [Review + studio retrospettivo osservazionale].
 - 20 Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. *Bcl-2 protein expression is the strongest independent*

- prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas.* Blood 2004;103:3662-8 [Studio retrospettivo osservazionale].
- 21 Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. *Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling.* Blood 2005;105:3671-8 [Studio prospettico osservazionale].
 - 22 Mao X, Lillington D, Child FJ, et al. *Comparative genomic hybridization analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: identification of common genomic alterations in disease pathogenesis.* Genes, Chromosomes Cancer 2002;35:144-55 [Studio prospettico osservazionale].
 - 23 Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, et al. *Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases with special emphasis on the "cutaneous variant".* Br J Haematol 2004;127:173-83 [Studio retrospettivo osservazionale].
 - 24 Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. *Revision to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).* Blood 2007;110:1713-22 [Review + Linee Guida].
 - 25 Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. *TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).* Blood 2007;110:479-84 [Review + Linee Guida].
 - 26 Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. *EORTC and ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas.* Blood 2008;112:1600-9 [Review + Linee Guida].
 - 27 Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. *EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome.* Eur J Cancer 2006;42:1014-30 [Review + Linee Guida].
 - 28 Rupoli S, Quaglino P, Leoni P, et al. *Nuovi orizzonti nel trattamento dei linfomi cutanei a cellule T: il ruolo di bexarotene.* Int J Exp Clin Pharmacol Suppl. for Italy, September 2007 [Monografia].

Fotodermatosi e fotoprotezione

A. Baldo, G. Biolcati, P.G. Calzavara-Pinton, M. Guarrera, G. Leone, A. Macrì, G. Monfrecola, A. Pacifico, P.D. Pigatto, M. Venturini

FOTODERMATOSI

Le fotodermatosi sono un gruppo di affezioni a diversa e complessa etiologia causate o aggravate dalla radiazione ultravioletta (UV) e/o visibile e sono classificate attualmente in quattro gruppi.

Classificazione delle fotodermatosi

1. Fotodermatosi immunologicamente mediate (idiopatiche)

- Dermatite polimorfa solare
- Prurigo attinica
- *Hydroa vacciniforme*
- Dermatite attinica cronica
- Orticaria solare

2. Fotosensibilità indotta da farmaci e prodotti chimici

- Esogeni: fototossicità e fotoallergia
- Endogeni: porfirie

3. Disordini da DNA-repair difettoso

- *Xeroderma pigmentosum*
- Sindrome di Cockayne
- Tricodistrofia
- Sindrome di Bloom
- Sindrome di Kindler
- Sindrome di Rothmund-Thomson

4. Dermatosi fotoaggravate

- Lupus eritematoso
- Dermatomirosite
- Psoriasi
- Lichen planus
- Eczema atopico
- Pemfigo e pemfigoide
- Pellagra

Da Lim e Hawk, 2007, mod. ¹

L'esatto meccanismo patogenetico non è del tutto noto. Verosimilmente un cromoforo presente nella cute stimolato da UV e/o visibile è il responsabile nell'indurre le reazioni fotochimiche che determineranno la reazione infiammatoria cutanea. Dal punto di vista clinico si presentano con una notevole varietà morfologica con distribuzione caratteristica delle lesioni in corrispondenza di fronte, naso, eminenze malariche, elici, superfici latero-posteriori del collo, estensorie degli avambracci, dorso delle mani e dei piedi con comparsa dopo fotosposizione da alcuni minuti a alcune ore e regressione in tempi variabili dopo allontanamento dalle fonti di luce. Quasi la metà dei casi di fotodermatosi sono individuabili nelle forme immunologicamente mediate e di queste oltre la metà è dovuta alla dermatite polimorfa solare^{2,3}.

1. Fotodermatosi immunologicamente mediate

Dermatite polimorfa solare

La dermatite polimorfa solare (DPS) è la più comune fotodermatite immunologicamente mediata (una volta definita idiopatica). Si manifesta con lesioni polimorfe pruriginose sulle zone fotoesposte dopo esposizione a luce solare o artificiale. Le lesioni perdurano qualche giorno (fino a 7-10 giorni) e scompaiono senza esiti. Colpisce circa il 10-20% della popolazione generale, tutte le etnie, preferibilmente i fototipi chiari e le 2-4° decadi di vita. Le lesioni più comuni sono papule, vescicopapule e placche, ma nello stesso paziente sono monomorfe. Ne esistono due forme: una più lieve (la "lucite estivale benigna" degli autori francesi), più facilmente monomorfa con papule, esclusione del volto, breve tempo di latenza (< 12-24 ore) e priva di recidive stagionali. La forma più grave è rappresentata da lesioni polimorfe, con recidive annuali, interessamento del volto e latenza più lunga.

Il meccanismo è forse di tipo IV causato da neo-antigeni UV-indotti non ancora identificati: a favore di tale ipotesi si osservano la comparsa ritardata delle lesioni, l'espressione di HLA-DR in circa il 50% dei casi, la diminuita espressione di interleuchina (IL)-1, IL-8, *tumor necrosis factor* (TNF)-alfa, la presenza di cellule T CD4+ entro 72 ore e di cellule T CD8+ dopo le 72 ore, l'aumento delle cellule di Langerhans dopo irradiazione, l'aumento di macrofagi 1-5 ore dopo irradiazione, l'aumento di *heat shock proteins* (HSP) 5-6 ore dopo irradiazione, infine il miglioramento dopo terapia immunosoppressiva. L'istologia non è dirimente. La minima dose eritemigena (*minimal erythema dose* – MED) di solito è normale. I fototest di scatenamento (o iterativi) sono spesso positivi più facilmente agli UVA (vedere paragrafo "Fotodiagnostica"). I fotopatch test sono generalmente negativi. Gli anticorpi anti-nucleo (ANA) di tipo IgM a volte sono presenti, ma a basso dosaggio (diagnosi differenziale con lupus eritematoso – LE). Gli antiossidanti sono diminuiti nella cute e nel sangue⁴.

Prurigo attinica (*Hutchinson summer prurigo*)

Forma idiopatica familiare, colpisce l'adolescente preferibilmente le femmine e può avere una risoluzione spontanea con l'età. È suggerita un'ipersensibilità ritardata ad autoantigeni peptidici UV-indotti. Più frequente nella popolazione indo-americana, è rara in Europa con lieve prevalenza nel Regno Unito. Si manifesta con papule eritematose pruriginose,

vescicole, noduli e lesioni escoriate, su aree fotoesposte, soprattutto al volto e al dorso del naso, ma anche su zone coperte come le natiche. Nell'adulto le lesioni possono persistere anche d'inverno. Esita con cicatrici. Cheiliti e congiuntiviti sono comuni. Si associa alla presenza di HLA-DR4 (90% dei casi), in particolare con il sottotipo DRB1*0407 (60%) trovato anche nella popolazione britannica. La MED è abbassata nel 60% dei casi. I fototest di scatenamento sono positivi con UVA in due terzi dei pazienti. L'istologia non è specifica. È consigliabile eseguire la tipizzazione degli HLA. Dosaggio di ANA, anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA) e porfirine sono utili per la diagnosi differenziale. La prevenzione consiste nella fotoprotezione topica a largo spettro, fototerapia e antiossidanti quali beta-carotene⁵.

Hydroa vacciniforme e hydroa aestivalis

Rara forma idiopatica dell'infanzia e adolescenza (0,3/100.000), con guarigione spontanea con l'età. Colpisce più facilmente i maschi (2:1). La sua forma più lieve è denominata *hydroa aestivalis*. Si presenta con vescicole pruriginose, a volte emorragiche, su volto e orecchie, necrotiche con esiti cicatriziali varioliformi. A volte è accompagnata da ipo/iperpigmentazioni. Raramente si associano congiuntiviti, ulcerazioni corneali e vescicolazione alle labbra. Lo spettro d'azione sembra essere negli UVA. Si sospettano nella patogenesi la riduzione di un sistema di riparazione del DNA e talora l'infezione da virus di Epstein-Barr presente nelle cellule natural killer (NK) intralesionali. La diagnosi differenziale istologica è con la DPS per la spongiosi con denso infiltrato linfocitario perivascolare e edema papillare, quella clinica con la porfiria eritropoietica dalla quale si differenzia per valori normali di porfirine. La MED è di solito abbassata agli UVA e UVB. I fototest iterativi con UVA riproducono le lesioni entro 24-72 ore dall'irradiazione⁶.

Dermatite attinica cronica

È una malattia relativamente comune che predomina nell'anziano. La prima descrizione della malattia è stata quella di una fotosensibilità persistente conseguente a una reazione fotoallergica alle salicilanilidi e definita come reazione persistente alla luce. Casi simili sono stati riportati nel tempo con vari nomi: eczema fotosensibile, reticuloide attinico, dermatite fotosensibile cronica. Attualmente viene riconosciuta come dermatite attinica cronica (*chronic actinic dermatitis* – CAD) ed è caratterizzata da una dermatite pruriginosa progressiva e cronica con severa lichenificazione prevalentemente localizzata nelle aree fotoesposte (nelle forme progressive può localizzarsi anche in zone normalmente coperte dai vestiti). Inoltre si rileva la riduzione della MED per UVA e UVB e un quadro istologico di una dermatite cronica e/o dermatite allergica da contatto con o senza aspetti *lymphoma-like*. Utili i fotopatch test. La diagnosi differenziale va posta con la dermatite atopica, la *airborne contact dermatitis* e i linfomi T-cutanei. È assimilabile a una dermatite da contatto ritardato provocata da un antigene endogeno UV-indotto. Forme severe sono indistinguibili da linfomi T-cutanei sebbene studi effettuati su una coorte di 231 pazienti con CAD non abbiano evidenziato un significativo aumento di linfoma T cutaneo rispetto la popolazione sana⁷.

Orticaria solare

L'orticaria solare (OS) è una rara fotodermatosi che colpisce tutte le razze, con lieve prevalenza nelle donne, caratterizzata dalla comparsa improvvisa di manifestazioni eritemato-pomfoidi, dopo esposizione solare, specialmente in aree cutanee non fotoesposte, da pochi minuti a due ore in relazione all'intensità dello stimolo. È una malattia da ipersensibilità di tipo I sebbene l'eziologia non sia completamente chiarita. La luce (lo spettro si estende dallo UVC al visibile) attiverrebbe un cromoforo non identificato (proantigene) convertendolo in antigene che si legherebbe alle IgE presenti sulla superficie delle mastocellule provocandone la degranolazione con il rilascio di istamina ed altri mediatori.

L'osservazione delle lesioni in atto è difficile data la loro fugacità e, pertanto, è necessario, ai fini diagnostici, avvalersi dei dati anamnestici e di specifici fototest (vedere paragrafo "Fotodiagnostica"). Esistono varianti quali una forma di OS "fissa" dovuta all'assunzione di farmaci quali benexoprofen o clorpromazina, una forma che diviene nel giro di alcuni anni indipendente dalla fotoesposizione e una che si presenta in associazione con la sindrome ipereosinofila. L'infiltrazione sottocutanea di siero o plasma preirradiato del paziente affetto può indurre lesioni pomfoidi. Alle nostre latitudini, vi è una maggiore sensibilità per il visibile a differenza dell'Europa e del nord America dove generalmente sono coinvolte lunghezze d'onda inferiori a 370 nm.

Nei pazienti con OS da luce visibile la minima dose urticariogena (*minimal urticaria dose* – MUD) è generalmente tra i 20 e i 37 J/cm² mentre nei pazienti sensibili ad UVA si ritrovano MUD tra i 5 ed i 10 J/cm². Talora il fototest con sorgenti artificiali può risultare negativo; ciò può essere dovuto all'esistenza di un cosiddetto "spettro inibitorio" (in genere formato da lunghezze d'onda più lunghe di quelle elicитanti) in grado, cioè, di inibire o ridurre la risposta pomfoide se somministrato in contemporanea alle lunghezze d'onda che determinano la reazione. I fototest con sorgenti artificiali possono risultare negativi mentre la reazione eritemato-pomfoide si scatena soltanto in seguito ad esposizione alla luce solare, verosimilmente per un'azione sinergica di tutte le componenti dello spettro solare, compresa la reazione termica⁷.

2. Fotosensibilità indotta da farmaci e prodotti chimici

Fotodermatosi da agenti esogeni

Fotodermatiti da contatto

La luce solare o artificiale può indurre dermatiti da contatto (DC) con il concorso di particolari agenti chimici esogeni. Il meccanismo patogenetico può essere fototossico diretto o fotoallergico ritardato.

Fotodermatite da contatto irritante (FDCI)

È consecutiva al contatto diretto o aeromediato di agenti fototossici e alla contemporanea fotoesposizione. La reazione, intensamente eritematosa o eritemato-edemato-bollosa, è strettamente localizzata con limiti netti alle sedi cutanee venute a contatto con l'agente causale e fotoesposte. L'affezione, che insorge dopo alcune ore dalla fotoesposizione, si accompa-

gna a bruciore o sensazione puntoria e risolve nel giro di alcuni giorni con pigmentazione residua di intensità e durata variabili. Le più comuni sostanze fototossiche hanno spettro di attività compreso negli UVB (280-320 nm) e negli UVA (320-400 nm).

Fotodermatite allergica da contatto (FDAC)

È una reazione cellulo-mediata, legata a sostanze fotosensibilizzanti con spettro di attività compreso nel range degli UVA. L'affezione è in genere elettivamente localizzata a tutte le sedi esposte. Il quadro clinico è polimorfo con lesioni eritemato-edemato-vescico-bollose; è presente prurito. La dermatite, che può estendersi anche alle sedi coperte, insorge in genere dopo 24-48 ore dalla fotoesposizione⁸.

Fotodermatosi da agenti endogeni

Le porfirie

Le porfirie sono un gruppo di malattie metaboliche rare, quasi sempre ereditarie, con penetranza ed espressività variabili, la cui base patogenetica è legata alla ridotta attività di uno degli enzimi della via biosintetica dell'eme. La loro prevalenza nel mondo è estremamente variabile, in relazione al tipo specifico di porfiria e alla nazione considerata. In relazione allo specifico deficit enzimatico, si determina accumulo e iperescrezione dei diversi tipi di porfirine e/o precursori delle porfirine, acido delta-amino-levulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG). L'accumulo di questi metaboliti avviene in sedi diverse, così come è diversa la sintomatologia alla quale danno luogo e la via della loro eliminazione.

Classificazione delle porfirie

PORFIRIE ACUTE	PORFIRIE NON ACUTE
Deficit di ALA-deidratasi (ADP)	Porfiria eritropoietica congenita
Porfiria acuta intermittente (AIP)	Porfiria cutanea tarda
Coproporfiria ereditaria (HCP)	Porfiria epatoeritropoietica
Porfiria variegata (VP)	Protoporfiria eritropoietica
	<i>X-linked dominant protoporphyria</i>

Sintomatologia

Tutte le porfirie, ad eccezione di AIP e ADP, hanno, o possono avere, sintomatologia cutanea. Questa è dovuta alla presenza di porfirine nel derma. Le porfirine sono molecole fotoattive, la cui struttura chimica tetrapirrolica è capace di assorbire radiazioni elettromagnetiche nella banda di Soret (400-414 nm), così da provocare nelle zone fotoesposte, soprattutto al dorso delle mani ed al volto, una fotosensibilità di grado ed intensità variabili, che può essere divisa in due forme: la prima, caratterizzata da fragilità cutanea, bolle che esitano in croste o in mili, e ipertricosi della regione temporo-zigomatica; la seconda, caratterizzata da bruciore, eritema, prurito e edema. Tutte le porfirie acute, che sono caratterizzate da "at-

tacchi acuti" ricorrenti, hanno sintomatologia neuroviscerale. Due di esse, VP e HCP, come già accennato, possono presentarsi anche con la sintomatologia cutanea del tipo fragilità cutanea, bolle, ecc.

Procedure diagnostiche (algoritmo a pag. 353)

Al sospetto clinico di porfiria, segue la diagnosi di laboratorio. Questa si basa sulla ricerca e quantificazione delle diverse porfirine e dei loro precursori nelle urine, nel sangue e nelle feci, essendo ogni diverso tipo di porfiria biochimicamente e geneticamente caratterizzato. Le indagini genetiche (studio delle mutazioni) sono particolarmente utili nello screening dei familiari asintomatici di pazienti affetti da porfirie acute perché consentono di individuare quei portatori della mutazione specifica, asintomatici anche sul piano biochimico, a rischio di sviluppare "attacchi acuti". Le norme di prevenzione e gli adeguati stili di vita che verranno quindi loro suggeriti spesso sono sufficienti a far sì che la malattia non si slatentizzi⁹⁻¹¹.

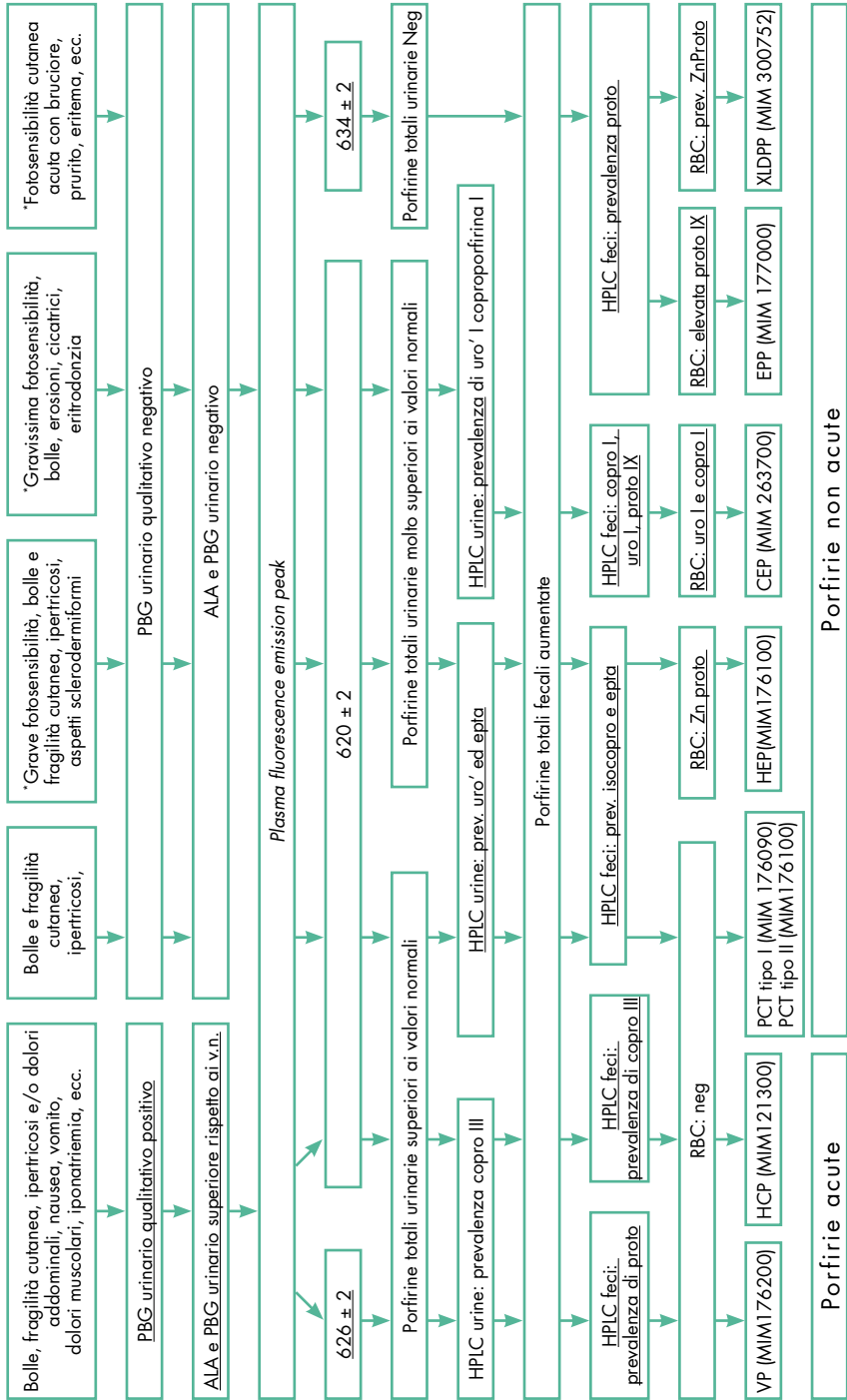
3. Da difetto della riparazione del DNA (DNA-repair)

Sono un gruppo di malattie nelle quali la fotosensibilità svolge un ruolo primario nella comparsa delle manifestazioni cliniche. Lo *xeroderma pigmentosum* (XP) è una malattia estremamente rara, autosomica recessiva, che colpisce pazienti non in grado di riparare i danni del DNA indotti dalle radiazioni. Sono state identificate numerose varianti e nelle quali le radiazioni UVB hanno un ruolo preminente rispetto a quello di UVA e visibile. La malattia si evidenzia con una estrema fotosensibilità. Nel bimbo alle prime esposizioni solari si determinano ustioni accompagnate da pianto. Nel tempo l'esposizioni successive favoriscono la comparsa di neoplasie cutanee maligne con un aspetto poichilodermico (quindi pigmentoso) e con vari gradi di eritema, teleangectasie e iper- e ipo-pigmentazioni. Si sviluppano anche alterazioni neurologiche di grado e di tipo variabile. Utili, come esami di *screening*, la valutazione dei riflessi tendinei e l'audiometria. I pazienti accusano fotofobia e cheratocongiuntivite mentre la retina è protetta. Nei neonati la diagnosi differenziale va posta con la porfiria eritropoietica congenita, il LE sistemico (LES) e altre genodermatosi neonatali. Nella *tricodistrofia* e nella *sindrome di Cockayne* vi sono difetti enzimatici simili allo XP. Nella *sindrome di Cockayne*, accanto alla fotosensibilità, si rileva talora la comparsa di un *rash* a farfalla del viso simile a quello del LES ma non è riportata, a differenza dallo XP, una aumentata incidenza di tumori cutanei. Come nella *sindrome di Bloom* e nella *sindrome di Rothmund-Thomson* sono caratteristici i disturbi fotosensitivi e la poichilodermia, la quale si accompagna ad una fotosensibilità variabile, eritema delle guance e talora cataratta e bassa statura. Nella *sindrome di Kindler* si evidenzia una moderata fotosensibilità con comparsa della poichilodermia e di bolle a tipo epidermolisi bollosa, inizialmente nelle aree fotoesposte ma in seguito localizzata anche in sedi non fotoesposte¹².

4. Dermatosi fotoaggravate

Patologie con patogenesi diversa nelle quali il sole non gioca un ruolo primario ma vengono scatenate o aggravate dalla luce naturale e/o artificiale.

Percorso diagnostico per i diversi tipi di porfiria con sintomatologia cutanea



* Insovrge in età pediatrica.
 PBG: porfobilinogeno; ALA: acido della aminolevulinico; HCP: coproporfirina ereditaria; VP: porfiria variegata; PCT: porfiria cutanea tarda; HEP: porfiria epato eritropoietica; CEP: porfiria eritropoietica congenita; EPP: proto-porfiria eritropoietica; XLDPP: proto-porfiria dominante X-linked

Le indagini che caratterizzano il tipo di porfiria appaiono sottolineate.

Lupus eritematoso

Malattia sistemica cronica autoimmune con diverse manifestazioni e con possibile attività anticorpale. Colpisce più frequentemente il sesso femminile. La fotosensibilità è parzialmente presente in tutte le forme di LE ma sempre in quella di LE cutaneo subacuto (SCLE). La MED è frequentemente diminuita nella banda degli UVB, e in minor misura negli UVA. I fototest di provocazione con UVB oltre alla riproduzione della lesione inducono eritema che persiste a lungo (anche per un mese). La ricerca degli anticorpi è d'obbligo.

Dermatomiosite

Rara malattia autoimmune cutaneo-muscolare (5-10/1.000.000 nell'adulto), con caratteristiche lesioni del volto, décolleté e dorso delle dita. La fotosensibilità è presente nel 50% dei casi. Gli enzimi muscolari (CPK) e la creatina urinaria sono aumentati. La sierologia evidenzia ANA, e anticorpi anti-Jo1, anti-PM/Scl e anti-Ku. Non esistono fototest diagnostici, nonostante in un caso sia stata provocata la lesione dopo 24 ore con radiazioni del simulatore solare.

Lichen planus

Dermatite papulosa cronica autoimmune cellulo-mediata. Colpisce lo 0,3-0,8% della popolazione, più rara nell'infanzia colpisce l'adulto tra i 30 e 70 anni. Nei paesi tropicali e subtropicali colpisce il 30% della popolazione. Una risposta lichenoidale può essere indotta da un'intensa irradiazione solare. Il *lichen actinicus* è una variante dei soggetti con fototipo scuro. Il *lichen pigmentosus* è una reazione a sostanze fotosensibilizzanti (oli da massaggi, per esempio). Lo spettro d'azione sembra essere nella banda degli UVB, che talvolta sono in grado di riprodurre le lesioni cutanee.

Psoriasi

Malattia eritemato-desquamativa autoimmune cronica caratterizzata da iperproliferazione di cheratinociti, aumento di Th1 attivati e liberazione di TNF-alfa. Colpisce l'1,4-4,8% della popolazione senza preferenza di sesso, più comune nell'Europa settentrionale, rara nei soggetti di colore. La familiarità è presente in un terzo dei pazienti. Normalmente tutte le forme di psoriasi godono beneficio dall'irradiazione solare tanto che gli UV vengono usati per la terapia (foto(chemio)terapia). Tuttavia è possibile una forma di psoriasi fotosensibile, che avrebbe una prevalenza del 5-24%. Il fototest di scatenamento con UVB può originare la chiazza dopo 2-3 settimane.

Eczema atopico

Malattia infiammatoria su base genetica spesso accompagnata da malattie allergiche respiratorie. Colpisce il 10% della popolazione infantile. In genere migliora con l'esposizione solare e/o artificiale ad esclusione di una forma sensibile agli UVA in presenza di caldo-umido (20% dei pazienti).

Pemfigo e pemfigoide

Il pemfigo è una rara malattia bollosa autoimmune intraepidermica che colpisce di solito l'età tra i 40 e i 60 anni, senza prevalenza di sesso, più comune nella popolazione mediterranea. L'esposizione solare può indurre la comparsa. Non si conosce lo spettro d'azione della malattia, nonostante sia stata riprodotta l'acantolisi su cute sana in soggetto con pemfigo in fase acuta dopo irradiazione con UV. Il pemfigoide, è una malattia bollosa dermoepidermica, con produzione di anticorpi diretti contro le strutture della membrana basale. Colpisce prevalentemente l'adulto tra i 60 e gli 80 anni, è raro nei bambini. In centro Europa l'incidenza è calcolata intorno a 7 per 1.000.000 per anno. Molti possono essere i fattori scatenanti la malattia, tra cui gli UV. Sono stati descritti casi indotti da fototerapia con UVA1, UVB e PUVA.

Pellagra

L'eritema pellagroide è una reazione fototossica che si manifesta con lesioni ben delimitate dalle zone coperte. L'eritema è di un intenso colore rosso scuro (a carne bruciata). La dermatosi è dovuta ad un'alterazione del metabolismo del triptofano che porta a carenza di acido nicotinico, ma può anche essere provocato da farmaci citostatici, o essere presente negli alcolisti per alterato assorbimento delle vitamine del gruppo B. Non si conosce lo spettro d'azione¹³.

FOTODIAGNOSTICA

Determinazione di MED e MUD, fototest di scatenamento (iterativo)

L'esecuzione di fototest permette di indurre la comparsa delle lesioni in una definita area cutanea e di chiarire quali sono le lunghezze d'onda patogene e la loro dose scatenante. Le procedure utilizzate per i pazienti con anamnesi di fotosensibilità sono: determinazione della MED, fototest di scatenamento, fotopatch test e photochallenge sistemico. Farmaci immunosoppressori e antinfiammatori topici o sistemici devono essere sospesi prima dell'esecuzione dei fototest per evitare risultati falsamente negativi.

Farmaci sistemici immunosoppressori e antinfiammatori da sospendere prima di eseguire fototest

FARMACI	TEMPO DI SOSPENSIONE PRIMA DEL FOTOTEST
Antistaminici, antinfiammatori non steroidei (FANS), morfina	2 giorni
Corticosteroidi, psoraleni, clorpromazina, vitamine	1 settimana
Cloroquina, ciclosporina, metotrexate, azatioprina, ciclofosfamide	1 mese

Farmaci fotosensibilizzanti devono essere sospesi per evitare false risposte positive. Anche l'esposizione al sole o alle lampade abbronzanti va evitata nelle 4 settimane precedenti.

Sorgenti UV e dosimetria

Sorgenti di radiazione UV e visibile utilizzate per l'esecuzione dei fototest sono lampade metallo-alogene (ad esempio, UVA-SUN 3000, Mutzhas, Munich, Germany) opportunamente filtrate con *cut-off* rigorosi. Le più economiche lampade fluorescenti possono essere utilizzate per fototest con UVB (Philips UV 21) sebbene abbiano potenza inferiore. Entrambi i tipi di lampade permettono di irradiare ampie aree cutanee a differenza del costoso simulatore solare (ad esempio Multiport Simulator, Solar Light, Glenside, USA) che emette uno spettro solare standard ad elevata energia ma su piccoli campi di irradiazione. Per testare l'intero spettro di luce visibile può essere utilizzato un semplice proiettore per diapositive con lampada alogena. Se l'emissione viene selezionata con opportuni filtri (Schott, Mainz, Germany) è possibile l'irradiazione di distinte bande luminose ma per uno studio rigoroso deve essere utilizzato un monocromatore ad alta intensità (ad esempio, Dermolum HI, Müller, Moosinning, Germany). In un futuro prossimo è verosimile che saranno disponibili fonti luminose monocromatiche basate sulla tecnologia *light emitting diodes* (LED) che garantiscono elevata potenza e bassi costi. Per l'attendibilità di un fototest è necessaria una periodica dosimetria spettrale. Radiometri a banda larga sono economici, portatili e facili da usare ma devono essere utilizzati solo per la sorgente UV per cui sono stati ideati (ad esempio International Light, Peabody, USA). Inoltre devono essere annualmente calibrati con uno spettrofotometro (es. MACAM SR9910, MACAM, Livingston, UK)^{14, 15}.

Determinazione della MED

Le sedi generalmente scelte per l'esecuzione della MED sono il dorso, i glutei o la superficie volare dell'avambraccio. Piccole aree di cute (1 cm x 1 cm) sono irradiate con dosi crescenti di UV. Gli incrementi possono essere lineari o preferibilmente come multipli in base $\sqrt{2}$. Esempio: 40-56-80-110-150-200 mJ/cm². La lettura del test viene effettuata 22-26 ore dopo l'irradiazione. Un eritema appena percettibile (debole eritema diffuso senza bordi definiti) è definito come MED. La MED per UVA può essere eseguita solo nei pazienti con fototipo chiaro in quanto nei soggetti scuri è schermata dal fenomeno della pigmentazione immediata^{14, 16}.

Fototest di scatenamento (o iterativi)

I fototest di scatenamento sono utilizzati al fine di riprodurre in condizioni standardizzate la fotodermatosi sospetta. La stagione migliore per l'esecuzione di tali test è l'inizio della primavera, poiché la suscettibilità in tale stagione è in genere più elevata e la cute non è abbronzata o fotoadattata da precedenti esposizioni. Le aree cutanee testate devono essere preferibilmente ampie almeno 4 cm x 4 cm e vanno preferenzialmente scelte sedi cutanee precedentemente interessate dalla fotodermatosi. L'irradiazione di UVA, UVB o luce visibile viene ripetuta per più giorni consecutivi sulla medesima area allo scopo di stimolare l'effetto cumulativo in grado di scatenare la fotodermatosi.

Dermatite polimorfa solare

In circa l'80% dei pazienti le lesioni caratteristiche sono indotte dal solo spettro UVA, nell'8% dai soli raggi UVB e nel 12% da entrambi. I fototest di scatenamento permettono anche di valutare le diverse varianti morfologiche di DPS e, se il caso, di eseguire un prelievo biotico utile per la diagnosi differenziale¹⁷.

Protocollo per riproduzione sperimentale di DPS

SEDE	AREA PRECEDENTEMENTE ESPOSTA
Aree (cm)	– 5 x 8
Sorgenti	– Metallo-alogene filtrate per UVA o UVB – Fluorescenti UV21
Dosi	– 3 gg x 60-100 J/cm ² UVA – 3 gg x 1,5 MED UVB
Letture	– 24-72 ore

Porfiria eritropoietica

La positività del test si evidenzia con la comparsa di eritema talora associato ad edema e vescicole e accompagnato dalla sensazione di bruciore. Spesso tuttavia le lesioni indotte artificialmente non sono specifiche né clinicamente né istologicamente⁹.

Protocollo per riproduzione sperimentale di porfiria eritropoietica

SEDE	AREA NON-FOTOESPOSTA
Aree (cm)	– 5 x 8
Sorgenti	– Metallo-alogena filtrata per UVA – Proiettore per luce visibile – Monocromatore
Dosi	– 100 J/cm ² UVA – 15 J/cm ² di radiazione tra 380 e 800 nm
Letture	– Immediata e a 24 ore

Orticaria solare

Esistono vari sottogruppi di pazienti con OS (positività solo ad UVA, altri solo alla luce visibile ed altri ad un più ampio spettro). L'infiltrazione sottocutanea di siero o plasma preirradiato del paziente affetto può indurre anch'esso lesioni pomfoidi. La MUD (eritema appena percettibile all'irradiazione) è generalmente inferiore alla MED. La determinazione della

MUD sia a UVA e UVB che a visibile è molto importante nella scelta delle diverse modalità di trattamento e permette di definire lo spettro d'azione ¹⁸.

Protocollo per la riproduzione sperimentale dell'OS

SEDE	AREA NON FOTOESPOSTA (SACRALE/GLUTEA)
Aree (cm)	– 2 x 2
Sorgenti	– Metallo-alogene filtrate per UVA e UVB – Fluorescenti per UV21 – Luce visibile: proiettore di diapositive (> 400 nm) con diversi filtri d'assorbimento (Schott, Mainz, Germany) – Monocromatore nei range UVA, UVB, UVC, luce visibile
Dosi	– Variabili (dosi inferiori rispetto alla MED)
Lettura	– Immediata e dopo 1 ora dall'irradiazione

Dermatite attinica cronica

La CAD è definita clinicamente come una dermatite eczematosa cronica che interessa le sedi fotoesposte. I pazienti presentano spesso una MED più bassa rispetto a quella presunta per il fototipo del soggetto. Il fototest di scatenamento è di regola sempre positivo già dopo la prima esposizione. Inoltre patch test e fotopatch test dovrebbero sempre essere effettuati visto l'elevata frequenza di sensibilizzazioni da contatto in tali pazienti ¹⁹.

Protocollo per la riproduzione sperimentale della CAD

SEDE	AREA NON FOTOESPOSTA
Aree (cm)	– 5 x 8
Sorgenti	– Metallo-alogene filtrate per UVA e UVB – Fluorescenti UV21 – Luce visibile: proiettore di diapositive (> 400 nm) con diversi filtri d'assorbimento (Schott, Mainz, Germany)
Dosi	– 0,5, 1, 5, 10, 20, 30 J/cm ² UVA – 0,5, 1, 1,5 MED UVB – 5, 10, 30 J/cm ² luce visibile
Lettura	– 24, 48, 72 ore, fino a 1 settimana
Test aggiuntivi	– Patch test – Fotopatch test

Lupus eritematoso

Il test viene effettuato su aree precedentemente affette con le stesse modalità del test di scate-

namento per DPS, estendendo però la lettura del test anche a 3 settimane dall'irradiazione. Il tasso più alto di positività del test si osserva generalmente nelle forme di LE tumido, seguite dal LE subacuto, discoide e dal LES. Lo spettro d'azione per l'induzione delle lesioni è generalmente nello spettro UVB in circa 33% dei pazienti, in quello UVA nel 14% e in entrambi nel 53%. Le dosi soglia eritemigena e pigmentogena sono invece nella norma^{7, 20}.

Protocollo per riproduzione sperimentale di LE

SEDE	DORSO O AVAMBRACCIO
Aree (cm)	– 5 x 8
Sorgenti	– Metallo-alogene filtrate per UVA o UVB – Fluorescenti per UV21
Dosi	– 3 x 60-100 J/cm ² UVA – 3 x 1,5 MED UVB
Letture	– 24-72 ore, fino a 3 settimane

Esecuzione dei fotopatch test

Si tratta di una modifica dei classici patch test allo scopo di diagnosticare la FDAC. Le finalità della metodica e l'apparato testante sono gli stessi (si rimanda alle linee guida per le DC), mentre gli apteni impiegati sono fotoapteni, sostanze cioè di natura pro-aptenica in grado di attivarsi con la luce acquisendo capacità allergizzante.

Fotoapteni e sorgenti luminose

Nella tabella seguente è indicata la serie dei fotoapteni proposta dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA), con le relative concentrazioni.

Serie SIDAPA dei fotoapteni

2-idrossi-4-metossi-benzofenone-5-acido sulfonico (benzofenone 4, Uvenyl MS-40)	10%
Dietilesil butamidotriazone (octiltriazone)	10%
Benzofenone 10 (mexenone)	10%
Fenticlor	1%
Bithionol	1%
Sesquiterpene lattone mix	0,1%
Piroxicam	10%
Acido 4-aminobenzoico (PABA)	10%
Etofenamato	10%

(continua)

(segue)

2 Etilsil- <i>p</i> -dimetil-aminobenzoato (octil dimetil PABA, Escalol 507, Eusolex 6007)	10%
Butil metossidibenzoilmetano (Parsol 1789, Eusolex 9020)	10%
2-Idrossi-4-metossi-benzofenone (benzofenone 3, ossibenzone, Eusolex 4360)	10%
Omosalato	10%
Mexoryl XL (drometrizolo trisilossano)	10%
Octocrilene	10%
Ketoprofene	2,5%
Isoamil- <i>p</i> -metossicinnamato (Neoheliopan E1000)	10%
Octil metossicinnamato (etilesil-metossicinnamato, Parsol MCX, Eusolex 2292)	10%
Fenilbenzimidazolo acido sulfonico (acido 2-fenil-5-benzimidazol sulfonico, Eusolex 232)	10%

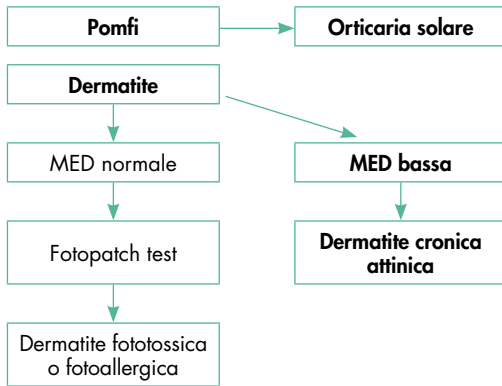
Nella stragrande maggioranza dei casi i fotoapteni sono attivati dai raggi UVA: per questo motivo il paziente viene esposto a sorgenti luminose artificiali costituite da lampade fluorescenti a bassa pressione di mercurio. Solitamente, si utilizzano apparati irradianti in grado di emettere 5 mW/cm² alla distanza di 20 cm, con uno spettro di radiazione tra i 320 ed i 420 nm e con un picco tra i 355 ed i 365 nm (*black light*). Il contenuto di UVB è inferiore allo 0,6%. L'irradiazione in questo modo dura 18 minuti per ottenere 5 J/cm². La dose consigliabile di impiego è di 5 J/cm² (o anche meno in caso di soggetti a fototipo chiaro o con elevata fotosensibilità), con le lampade posizionate a 25 cm di distanza dal dorso del paziente.

Esecuzione pratica e valutazione delle reazioni

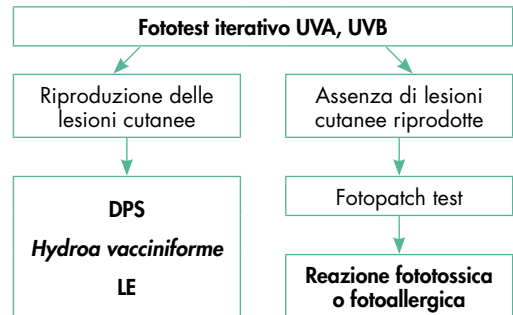
I fotopatch test, eseguiti rispettando le stesse modalità dei patch test classici, vengono applicati in doppio e ricoperti con cerotto opaco alla luce (tipo Leukoplast R). Al paziente viene suggerito di indossare vestiti pesanti e di evitare il più possibile l'esposizione solare. Dopo 48 ore una delle due serie di sostanze viene rimossa e la zona cutanea scoperta viene irradiata. Dopo l'irradiazione anche l'apparato testante della serie tenuta coperta viene rimosso. La lettura dei risultati si esegue dopo 48 e 96 ore, rispettando gli stessi parametri riportati a proposito dei patch test classici. Le reazioni fototossiche e fotoallergiche saranno osservate solo sul lato fotoesposto e saranno caratterizzate da un'intensità di risposta che, rispettivamente, diminuisce/aumenta nel tempo. È possibile l'evenienza di una reazione "combinata" o "fotoaggravata" caratterizzata dalla contemporanea positività su entrambi i lati, pur presentando caratteri di maggiore intensità sul lato fotoesposto rispetto a quello rimasto coperto. È anche possibile l'evenienza di una reazione fotoinibita, caratterizzata dalla contemporanea positività su entrambi i lati, pur presentando caratteri di maggiore intensità sul lato rimasto coperto rispetto a quello fotoesposto. La presenza invece di risposte positive della stessa intensità sui due lati esclude il ruolo delle radiazioni nell'elicitare la reazione²¹. Si riporta a scopo sinottico un algoritmo diagnostico utile nella valutazione delle malattie da fotosensibilità.

Fototest in pazienti con sospetta fotosensibilità

Risposta patologica alla MED e MUD



Normale risposta alla MED e MUD



Da Holtze et al., 1987, mod. ¹⁶

Gestione terapeutica

La fotoprotezione è fondamentale nel trattamento delle fotodermatosi. Si raccomandano indumenti protettivi (ad esempio, camicie a maniche lunghe, cappelli, ombrelli) nonché creme fotoprotettrici (vedere paragrafo "Fotoprotezione") ad ampio spettro (in particolare verso UVA nell'OS). È consigliabile un diverso stile di vita (ad esempio, evitare l'esposizione al sole specialmente nelle ore centrali) e, se possibile, modifiche nell'attività lavorativa specie se svolta all'aperto o vicino a vetrature sulle quali possono essere apposte speciali pellicole filtranti i raggi UV. Antiossidanti per uso topico e orale (ad esempio, tocoferolo, *Polypodium leucotomos*) possono dimostrarsi utili, insieme alle creme solari, nel trattamento delle fotodermatosi immuno-mediate. Steroidi topici ed antistaminici per os si possono rivelare utili nel trattamento della OS e nella DPS (per il prurito) ⁷.

In molte fotodermatosi può risultare efficace il trattamento desensibilizzante preventivo con fototerapia e fotochemioterapia (PUVA) ⁴. Il meccanismo della foto(chemio)terapia nel trattamento delle fotodermatosi non è ancora del tutto chiaro. Uno di questi è l'induzione dell'*hardening* con aumento della melanizzazione, aumento di spessore del corneo e effetto immunomodulante con deplezione dell'ipotetico antigene. La fototerapia a basse dosi con UVB a banda larga (BB) o stretta (NB) o con PUVA 2-3 volte la settimana è generalmente efficace nelle fotodermatosi mediate immunologicamente ². La dose iniziale per NB-UVB è del 50-70% della MED con aumenti graduali del 10-15% a seduta. Per la PUVA-terapia, 2 ore dopo la somministrazione di 8-metossipsoralene 0,5-0,6 mg/kg, si comincia con una dose di partenza, in base al fototipo, tra lo 0,5 J/cm² e 3 J/cm² con incrementi di 0,5-1,5 J/cm² a seduta. Eventuali iniziali peggioramenti della sintomatologia possono essere controllati con una terapia steroidea per os (prednisone 1 mg/kg) per 1-2 settimane. La foto(chemio)terapia va iniziata in primavera e generalmente sono sufficienti 15 sedute per indurre l'*hardening*. Si suggerirà una successiva elioterapia con esposizioni a mezzogiorno per 15-20 minuti,

senza creme solari, 1 volta a settimana onde mantenere lo stato di *hardening*². Oltre l'uso di steroidi per os possono essere utilizzati antimalarici di sintesi ad effetto stabilizzante sulle membrane lisosomiali (clorochina solfato e idrossiclorochina: controllo oculistico con fondo oculare ed emocromo), immunosoppressori come l'azatioprina (50-100 mg/die: monitoraggio dell'emocromo e della funzionalità epatica), ciclosporina (3-5 mg/kg: controllo di funzione renale e pressione arteriosa) e micofenolato mofetile. In forme resistenti di prurigo attinica sono riportati trattamenti con immunomodulatori quali talidomide (50-200 mg/die). Nell'*hydroa vacciniforme* e nella CAD utile il trattamento con tacrolimus topico²². I trattamenti riportati, tra cui si segnalano anche la plasmateresi e le immunoglobuline e.v., possono essere spesso utilizzati in combinazione.

FOTOPROTEZIONE

Le raccomandazioni per gli adulti possono essere semplificate facendo una classificazione di 3 gruppi di soggetti: pazienti che richiedono una protezione massima, una protezione moderata o una protezione minima.

Protezione solare. Suggerimenti per gli adulti

PROTEZIONE DESIDERATA	RACCOMANDAZIONI SUI VESTITI	SOLARI SUGGERITI	ATTIVITÀ OUTDOOR DALLE 10.00 ALLE 14.00
Massima	Cappello e vestiti protettivi sono essenziali	SPF di almeno 30 Preferibile 50+	Programmarla in un'altra fascia oraria quando è possibile
Moderata	Cappello e maglietta in grado di proteggere le zone maggiormente esposte	SPF 15-30	Programmarla in un'altra fascia oraria quando è possibile
Minima	Cappello e maglietta in grado di proteggere le zone maggiormente esposte	SPF 10-15	Programmarla in un'altra fascia oraria quando è possibile

Di seguito è riportata una lista di raccomandazioni per i neonati ed i bambini.

Protezione solare. Suggerimenti per neonati e bambini

ETÀ	FOTOTIPO	RACCOMANDAZIONI SULL'ABBIGLIAMENTO	FILTRO SOLARE DA UTILIZZARE	ATTIVITÀ ALL'APERTO DALLE 10.00 ALLE 14.00
Neonati (0-1 mesi)	Tutti	Copertura fisica completa	Non raccomandati	Non applicabile

(continua)

(segue)

Neonati (1-12 mesi)	Tutti	Cappello essenziale	SPF 50+	Da programmare ad altri orari quando possibile
Bambini più piccoli (1-3 anni)	1-3	Cappello consigliabile	SPF 50+	Da programmare ad altri orari quando possibile
	4-6		SPF almeno 15	Da programmare ad altri orari quando possibile
Bambini (3-18 anni)	1-3	Maglietta quando nuotano all'aperto	SPF almeno 30	Da programmare ad altri orari quando possibile
	4-6		SPF di almeno 30	Da programmare ad altri orari quando possibile

Tra i soggetti che dovrebbero utilizzare una protezione massima o molto alta sono inclusi pazienti con anamnesi positiva per neoplasie cutanee o lesioni precancerose, tutti gli individui di fototipo I, gli individui di fototipo II e III esposti al sole per motivi lavorativi o ricreazionali, soggetti con fotosensibilità alterata ed infine coloro che desiderano una protezione massima per contrastare il fotoinvecchiamento. Tra i soggetti con rischio professionale vanno inclusi tutti coloro che svolgono lavori all'aperto, come gli agricoltori, i fattori, o giardinieri, i postini, i muratori. Sarà bene includere, anche se le evidenze non sono così immediate, gli agenti di polizia e i militari che operano in alcune zone di guerra. Individui di fototipo II o III che si espongono spesso alle radiazioni solari sono coloro che giocano frequentemente a golf, a tennis o che praticano sport quali lo sci o le escursioni. Individui con fotosensibilità alterata che richiedono una protezione massima sono i pazienti affetti da LE, DPS, melasma o coloro che assumono farmaci fotosensibilizzanti. I prodotti topici la cui applicazione provoca spesso fotosensibilizzazione includono preparazioni a base di fluorouracile, FANS topici, prodotti contenenti catrame e preparazioni a base di benzoil perossido. Tra i farmaci sistemici possiamo annoverare psoraleni, etretinato, isotretinoina, doxiciclina, amiodarone e acido nalidixico, oltre a molti chinolonici. La protezione per gli UVA risulta di particolare importanza nel caso della gran parte di questi farmaci fotosensibilizzanti il cui spettro di azione ricade spesso nella banda UVA. Gli antisolari risultano essere molto utili nella prevenzione delle reazioni di fotosensibilità da farmaci anche se l'unica misura preventiva totalmente efficace in coloro che assumono questi farmaci è evitare l'esposizione al sole.

I soggetti che richiedono un grado di fotoprotezione intermedia sono tutti gli individui con fototipo II e III che hanno un'esposizione minima alle radiazioni solari sia per motivi professionali che per motivi ricreativi. I soggetti invece che richiedono una protezione minima sono quelli con fototipo V e VI che hanno un pattern di esposizione moderata. I soggetti con fototipo da I a III (la maggior parte dei caucasici) che vivono in zone subtropicali dovrebbero seguire routinariamente delle regole di carattere generale quali l'applicazione di un filtro solare ogni volta che escono per un periodo di tempo prolungato durante i mesi estivi ma la maggior parte degli effetti nocivi del sole sono probabilmente il risultato del danno cumulativo derivante dalle esposizioni solari complessive anche quelle accidentali.

Applicazione ed impiego degli antisolari

Gli antisolari devono essere applicati abbondantemente ed uniformemente su tutte le sedi fotoesposte almeno un'ora e mezza prima dell'esposizione della pelle per permettere un'adeguata penetrazione attraverso la cute. Un'abbondante e frequente applicazione è sempre consigliata. L'efficacia di un solare è correlata alla sua abilità di permanere sulla cute in presenza di acqua e sudore. L'etichettatura "resistente all'acqua" garantisce l'effetto fotoprotettivo fino a 40 minuti di immersione attiva in acqua. L'etichettatura "very water resistant" garantisce l'effetto fotoprotettivo fino a 80 minuti in condizioni simili.

Il COLIPA ("European Cosmetic Association", associazione che raggruppa i produttori di cosmetici della UE) ha proposto delle modifiche nelle definizioni che si utilizzano per definire l'efficacia di un filtro al fine di eliminare la confusione sull'etichettatura. Ad esempio la dizione "resistente al sudore" andrebbe abolita. Un filtro resistente all'acqua dovrebbe essere resistente anche al sudore. È stato inoltre proposto di sostituire il termine di "impermeabilità" con "molto resistente all'acqua" (80 minuti di protezione in acqua). I solari vanno applicati ogni 1-2 ore per mantenere effettivo il *sun protection factor* (SPF) indicato sull'etichetta anche se si utilizza un solare resistente all'acqua o al sudore. Stick per le labbra con alto SPF sono consigliati per la fotoprotezione delle labbra. Tutti i filtri per le labbra devono essere riapplicati liberamente e frequentemente almeno ogni ora e prima e dopo il nuoto, aver mangiato o bevuto. Formulazioni in lozione o in gel sono preferite per la protezione dei bambini. Nel caso dei bambini dovrebbero essere evitate formulazioni alcoliche per l'eventuale irritazione. I filtri fisici (ossido di zinco) sono spesso raccomandati per la fotoprotezione di orecchie e naso, o comunque aree più esposte ai raggi solari e dove i filtri solari possono essere facilmente rimossi. Tuttavia le formulazioni degli schermi fisici possono anche non essere accettabili da un punto di vista cosmetico e quindi non vengono usate di frequente e per questo non risultano utili. Filtri con formulazioni in gel e in lozione devono essere riapplicati frequentemente perché la loro resistenza all'acqua è minore rispetto a creme e latti. La selezione di un antisolare deve essere fatta in base all'SPF personalizzato per ogni singolo individuo e alle preferenze di ogni individuo sul veicolo.

Tuttavia alcune raccomandazioni valgono per tutti:

- il fattore di protezione per UVA deve essere non inferiore a 1/3 dell'SPF;
- i solari devono essere scelti tra quelli appartenenti alle categorie suggerite dal COLIPA: protezione bassa, media, alta e molto alta;
- in caso di protezione massima o molto alta l'etichettatura sarà 50+, poiché la direttiva dell'UE prevede l'abolizione della dizione "schermo totale".

Gli antisolari andrebbero applicati in abbondanza al mattino presto, poi dovrebbero essere applicati di nuovo nel primo pomeriggio nei giorni in cui si prevede di soggiornare all'aperto. Per i soggetti che vivono in particolari aree geografiche, la fotoprotezione va effettuata durante tutto l'anno. Il viso, le spalle e il cuoio capelluto sono sedi a più alto rischio di danno attinico in considerazione della localizzazione e delle esposizioni cumulative che riguardano tutta la vita.

Sebbene l'esposizione ai raggi solari sia evidentemente nociva per la cute umana, non è né realistico né necessario evitare del tutto l'esposizione al sole. Le attività all'aperto garanti-

scono benefici sia fisici che psicologici e la fotoprotezione non dovrebbe influenzare questi due aspetti. Il sole garantisce un benessere psicologico e induce la produzione di vitamina D dai precursori del colesterolo presente nella cute, un mezzo storicamente importante per evitare il rachitismo. Nei paesi sviluppati, dove la vitamina D è facilmente assimilabile da un certo numero di alimenti tra cui pane, carne e derivati del latte, la sintesi cutanea di vitamina D non deve influenzare le raccomandazioni mediche riguardo l'esposizione al sole. Quindi le persone non dovrebbero essere scoraggiate dal partecipare ad attività che si svolgono all'aperto tuttavia cercando di proteggersi dagli effetti dannosi della luce solare attraverso l'uso dei filtri solari, un abbigliamento adeguato, e l'evitare di esporsi ai raggi UV nelle ore di picco massimo. È stato ormai ampiamente dimostrato come l'esposizione della cute alle radiazioni solari produca molti effetti nocivi tra cui fotoinvecchiamento e insorgenza di tumori. Non esiste al momento alcun livello di sicurezza riferito all'esposizione solare in grado di garantire gli effetti benefici (produzione di vitamina D, pigmentazione) senza che vi sia il rischio di incrementare gli effetti nocivi. L'efficacia protettiva degli antisolari è stata dimostrata chiaramente per quanto riguarda la prevenzione delle cheratosi attiniche, ma i dati sono controversi per quanto riguarda la prevenzione degli epitelomi e del melanoma. Una ragionevole estrapolazione degli studi condotti *in vivo* e *in vitro* indica che sia i filtri a largo spettro che gli indumenti protettivi possono ridurre il rischio di insorgenza di melanoma e tumori non melanoma, soprattutto in quella categoria di soggetti definita "ad alto rischio". Sebbene gli UVA siano stati considerati per un certo periodo di tempo come una lunghezza d'onda "sicura" essi possono enormemente contribuire ai fenomeni di fotoinvecchiamento, agire in sinergia con i danni indotti dagli UVB e addirittura contribuire all'insorgenza dei tumori cutanei in maniera indipendente. Gli UVB sono la principale causa dell'eritema da UV e della "sunburn reaction" ed è dimostrato il loro ruolo nell'insorgenza di tumori cutanei non melanoma. La maggior parte dei filtri solari attualmente in commercio protegge nei confronti degli UVB e degli UVA. Il principale obiettivo della fotoprotezione non si deve semplicemente ridurre ad evitare le scottature ma dovrebbe anche includere il cercare di ridurre al minimo il rischio di insorgenza di cheratosi attiniche e tumori cutanei associati all'esposizione solare ²³.

Bibliografia

- 1 Lim e Hawk J. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA 2007, p. 139.
- 2 Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. *Photodermatoses: classification, evaluation and management* Br J Dermatol 2009; 161 (Suppl 3):61-8 [Review].
- 3 Santoianni P, Monfrecola G. *Fotodermatologia*. Roma: CIC edizioni internazionali 2003 [Monografia].
- 4 Hönigsmann H. *Polymorphous light eruption*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008;24:155-61 [Review].
- 5 Ross G, Foley P, Baker C. *Actinic prurigo*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008;24:272-5 [Review].
- 6 Ferguson J, Ibbotson S. *The idiopathic photodermatoses*. Semin Cutan Med Surg 1999;18:257-73 [Review].

- 7 Gambichler T, Al-Muhammadi R, Boms S. *Immunologically mediated photodermatoses: diagnosis and treatment*. Am J Clin Dermatol 2009;10:169-80 [Review].
- 8 Przybilla B, Holzle E, Enders F, Gollhausen R, Ring J. *Photopatch testing with different ultraviolet A sources can yield discrepant test results*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1991;8:57-61 [Studio randomizzato controllato].
- 9 Lecha M, Puy H, Jean-Charles D. *Erythropoietic protoporphyria*. Orphanet J Rare Dis 2009;4:19 [Review].
- 10 Schneider-Yin X, Harms J, Minder El. *Porphyria in Switzerland: 15 years experience*. Swiss Med Wkly 2009;139:198-206 [Studio retrospettivo].
- 11 Puy H, Gouya L, Deybach J-C. *Porphyrias*. Lancet 2010;375:924-37 [Review].
- 12 Auerbach AD, Verlander PC. *Disorders of DNA replication and repair*. Curr Opin Pediatr 1997;9:600-16 [Review].
- 13 Hawk JLM. *Photodermatology*. London: Arnold Ed. 1999 [Monografia].
- 14 Roelandts R. *The diagnosis of photosensitivity*. Arch Dermatol 2000;136:1152-7 [Review].
- 15 Mutzhas MF, Hölzle E, Hofmann C, et al. *A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm: Physical description and dermatological applications*. J Invest Dermatol 1981;76:42-7 [Research support].
- 16 Lock-Andersen J, Wulf H. C. *Threshold level for measurement of UV sensitivity: reproducibility of phototest*. Photodermatol Photoimmunol. Photomed 1996;12:154-61 [Studio comparativo].
- 17 Hölzle E, Plewig G, von Kries R, Lehmann P. *Polimorphous light eruption*. J Invest Dermatol 1987;88:32S-38S [Review].
- 18 Horio T. *Solar urticaria, sun, skin and serum*. Photodermatology 1987;4:115-7 [Review].
- 19 Norris PG, Hawk JLM. *Chronic actinic dermatitis. A unifying concept*. Arch Dermatol 1990;126:376-8 [Review].
- 20 Kind O, Lehmann P, Plewig G. *Phototesting in lupus erythematosus*. J Invest Dermatol 1993;100:53S-7S [Review].
- 21 Pigatto PD, Guzzi G, Schena D, et al. *Photopatch tests: an Italian multicentre study from 2004 to 2006*. Contact Dermatitis 2008;59:103-8 [Studio retrospettivo multicentrico].
- 22 Baldo A, Prizio E, Mansueto G, et al. *A case of chronic actinic dermatitis treated with topical tacrolimus*. J Dermatol Treat 2005;16:245-8.
- 23 COLIPA (European Cosmetic Association) Recommendation n. 23 (24-2-2009), Approved by PCPM [Position Paper].

Infezioni virali

G. Borroni, A. Di Carlo, S. Menni

HERPES ZOSTER

L'herpes zoster è causato dalla riattivazione del virus varicella-zoster (VZV), latente nei gangli delle radici dorsali dei nervi cranici e spinali dopo la varicella. I fattori che contribuiscono alla riattivazione del virus sono età, stress e immunosoppressione (iatrogena, infezione da HIV). L'incidenza annua di herpes zoster varia tra 1,2 e 3,4/1000, aumenta con l'età con un'incidenza annua inferiore a 1/1000 nell'infanzia e fino a 12/1000 oltre i 65 anni¹. Benché non contagioso come la varicella, individui con una riattivazione di VZV possono infettare i soggetti non immuni.

Diagnosi

Reperto clinico della tipica eruzione cutanea, associata o preceduta da dolore segmentale.

Manifestazioni cliniche

Nell'80% dei pazienti le manifestazioni cutanee sono precedute da sintomi prodromici come dolore o parestesie, più raramente astenia e febbricola, della durata di 3-5 giorni. La sintomatologia riferita ai dermatomeri affetti, in assenza di eruzione cutanea (*zoster sine herpette*), può non essere interpretata correttamente. Il caratteristico rash generalmente occupa un singolo dermatomero (*zoster segmentalis*). Tuttavia, più dermatomeri affetti possono talvolta sovrapporsi. La presenza di lesioni da entrambi i lati della linea mediana è estremamente rara (*herpes zoster duplex*). Lungo i segmenti dei nervi affetti, macule eritematose e placche edematose ben delimitate confluiscono in chiazze eritematose unilaterali e dolorose. Le tipiche vescicole disposte a grappolo compaiono generalmente nel giro di 12-24 ore. Dopo altri 2-4 giorni le vescicole diventano confluenti, per poi assumere contenuto torbido ed evolvere in elementi necrotici e crostosi in circa 7-12 giorni. In pazienti immunocompetenti, la guarigione si ha in genere in 2-3 settimane. Sedi più frequentemente colpite sono regione toracica (50-56% dei pazienti) e cefalica (circa 20% dei pazienti). Meno frequentemente colpiti, in ordine decrescente, i distretti cervicale, lombare e sacrale. In pazienti immunodepressi (terapie immunosoppressive, infezione da HIV) lo zoster può avere manifestazioni atipiche (eruzione lieve e quasi asintomatica), ma più spesso l'eruzione

è infiammatoria, con emorragie e necrosi. In alcuni casi, più di un dermatomero è coinvolto (*zoster disseminatus*) e non vi è sincronia lesionale (come nella varicella). Possono essere coinvolti polmoni e sistema nervoso centrale. Possibile il decorso cronico con eruzioni vescicolari ricorrenti.

Complicanze e sequele

Nella fase acuta, la cute può presentare infezioni batteriche secondarie, eventualmente accompagnate da ulcerazioni ectimiformi. Altre complicanze cutanee sono le emorragie (*zoster haemorrhagicus*) e la gangrena purulenta (*zoster gangrenosus*). Le sequele cutanee croniche comprendono cicatrici ipopigmentate, più raramente reazioni granulomatose.

Le complicanze oculari comprendono lesioni palpebrali con esiti cicatriziali, congiuntivite, episclerite, sclerite, coinvolgimento corneale con cheratite epiteliale e stromale. L'uveite rappresenta una complicanza temibile per il rischio di glaucoma secondario e necrosi retinica acuta.

La nevralgia post-erpetica è la più frequente complicanza neurologica dell'herpes zoster. Si distinguono: nevralgia erpetica acuta (entro 30 giorni dall'esordio cutaneo), nevralgia erpetica subacuta (da 30 a 120 giorni dopo l'esordio) e nevralgia posterpetica (definita come dolore che dura da almeno 120 giorni dall'esordio del rash cutaneo)². L'età è un importante fattore di rischio per la nevralgia post-erpetica: la sviluppano infatti il 40% dei soggetti oltre i 50 anni e il 75% di quelli oltre i 75 anni. Il dolore porta spesso a depressione, astenia, insonnia, modificazioni delle attività quotidiane e inappetenza. Altre complicanze neurologiche comprendono meningite, neuropatie motorie e paralisi, sindrome di Guillain-Barré e coinvolgimento dei nervi cranici.

Diagnosi differenziale

Lo zoster si differenzia principalmente da altre eruzioni circoscritte per la sua monolateralità e l'evoluzione sincrona delle lesioni. Tra le condizioni in diagnosi differenziale si possono menzionare: herpes simplex zosteriforme, alcune forme di erisipela (emorragica e bollosa), dermatite da contatto, punture di artropode, malattie bollose (pemfigo e pemfigoide).

Diagnosi di laboratorio

La distinzione dell'infezione da VZV da quella da virus herpes simplex (HSV) e da malattie bollose può avvantaggiarsi della diagnosi di laboratorio. Infezioni da VZV nella gravidanza e nei neonati e presentazioni atipiche nell'immunodepresso devono essere confermate in laboratorio. La sensibilità della PCR è superiore alla sola titolazione sierologica di IgM e IgG anti-VZV.

L'esame citodiagnostico di Tzanck sui cheratinociti epidermici è poco sensibile e poco specifico in quanto le stesse alterazioni sono osservabili in corso di infezione da HSV.

Gestione terapeutica

I tre obiettivi principali della terapia sono: 1) trattare il dolore nella fase acuta, 2) limitare l'estensione e la durata delle lesioni cutanee e 3) prevenire e alleviare la nevralgia post-erpetica e altre complicanze acute e croniche. È fondamentale che pazienti con coinvolgi-

mento oculare e auricolare (sindrome di Ramsay-Hunt) vengano inviati allo specialista nel minor tempo possibile.

Il trattamento topico si basa su antisepsi e rimozione delle croste. È stata dimostrata l'inefficacia degli antivirali topici³. L'azione antidolorifica deve essere ottenuta con analgesici sistemici (tramadolo) nelle appropriate posologie, eventualmente in combinazione con amitriptilina o pregabalin⁴.

Lo zoster è una eruzione autolimitantesi. Le forme circoscritte del tronco e delle estremità di individui giovani senza fattori di rischio guariscono generalmente senza complicanze.

Le indicazioni alla terapia antivirale sistemica dell'herpes zoster sono di seguito riassunte:

indicazioni urgenti	
	pazienti > 50 anni
	testa e collo, qualsiasi età
	zoster grave (bilaterale e/o emorragico) del tronco o arti
	immunodepressione
	pazienti con dermatite atopica o eczemi gravi
indicazioni relative	
	localizzazione al tronco o arti in pazienti < 50 anni

L'efficacia della terapia antivirale dipende dalla sua precocità. Il trattamento deve essere intrapreso se possibile entro le prime 48-72 ore dalla comparsa dei sintomi. Il trattamento può essere somministrato anche dopo le prime 72 ore in caso di zoster disseminato in pazienti immunocompromessi, coinvolgimento di organi interni, zoster oftalmico e auricolare.

Quattro farmaci antivirali sistemici per il trattamento dell'herpes zoster sono attualmente disponibili in Italia: aciclovir, valaciclovir, famciclovir e brivudin. Tutti possono essere somministrati per os, aciclovir può essere somministrato anche per via endovenosa. Valaciclovir e famciclovir hanno un miglior profilo farmacocinetico, una migliore biodisponibilità e una posologia più facilmente somministrabile rispetto ad aciclovir. Valaciclovir e famciclovir hanno efficacia simile sul dolore associato allo zoster, e sulla nevralgia post-erpetica in pazienti immunocompetenti⁵. Brivudin ha la stessa efficacia di famciclovir nella risoluzione dei segni e dei sintomi dell'herpes zoster acuto e nella prevenzione della nevralgia post-erpetica⁶. Brivudin non può essere somministrato in pazienti immunodepressi, bambini, durante gravidanza e allattamento e in pazienti che assumono 5-fluorouracile o altre 5-fluoropirimidine.

La posologia degli antivirali sistemici per il trattamento dell'herpes zoster è qui di seguito schematizzata:

Valaciclovir per os	1000 mg	3/die	7 giorni
Valaciclovir per os*	1000 mg	3/die	7 giorni
Aciclovir per os	800 mg	5/die	7 giorni

(continua)

(segue)

Aciclovir ev	5-7,5 mg/kg	3/die	7 giorni
Aciclovir ev*	8-10 mg/kg	3/die	7-10 giorni
Famciclovir per os	250 mg	3/die	7 giorni
Famciclovir per os*	500 mg	3/die	10 giorni
Brivudin per os	125 mg	1/die	7 giorni

* In pazienti immunodepressi.

L'aggiunta di corticosteroidi ad alta dose accorcia la durata del dolore erpetico acuto, ma non è efficace sulla nevralgia postherpetica ⁷.

Lo zoster nell'infanzia, eccetto le localizzazioni ai nervi cranici, in genere non è un'indicazione alla terapia antivirale sistemica.

A differenza della varicella, lo zoster materno, per l'assenza di viremia, è raramente considerato un rischio per il nascituro. La terapia con aciclovir ev (5-10 mg/kg 3/die per 7 giorni) è indicata solo in casi eccezionali. Se possibile, lo zoster durante la gravidanza dovrebbe essere trattato con terapia sintomatica. In ambito ginecologico il trattamento dello zoster materno deve avere come obiettivo la riduzione del rischio di trasmissione del VZV a puerpere non immuni.

INFEZIONE DA HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)-1

L'infezione da HSV è la più comune infezione virale nell'uomo. Esistono 2 varianti di questo virus, HSV1 ed HSV2, caratterizzati da DNA in gran parte omologo, ma con specificità antigenica di una glicoproteina (gG1 e gG2), responsabile dell'immunogenicità, con conseguente possibile distinzione anche sierologica dello stato di infezione.

HSV1 è generalmente associato all'infezione orolabiale, contagia prevalentemente in età infantile o nell'adolescenza, a differenza dell'HSV2, la cui infezione, solitamente genitale, compare dopo l'inizio dell'attività sessuale.

Diagnosi

La diagnosi è soprattutto clinica, tuttavia per ottenere una diagnosi di certezza si possono effettuare: esame citologico di striscio del liquido ottenuto dalla rottura di una vescicola intatta per la dimostrazione della presenza di cheratinociti giganti multinucleati con inclusioni eosinofile o cellule epiteliali in degenerazione balloniforme con inclusioni virali; tampone del liquido ottenuto dalla rottura di una vescicola intatta per esame virologico culturale o biomolecolare (PCR) ⁸.

Clinica

L'infezione primaria è spesso asintomatica, ma si può presentare come una stomatite o una gengivo-stomatite, in alcuni casi anche grave e diffusa, con le caratteristiche vescicole (semi-mucosa, cute) o afte (mucosa) di piccole dimensioni. L'infezione acuta risolve in genere spon-

taneamente senza reliquati, ma il virus persiste allo stato latente nei gangli trigeminali, per riattivarsi anche dopo molti anni. La riattivazione, può essere scatenata da fotoesposizione, traumatismi locali (come peeling e laser) o altre cause di stress fisico o psicologico, incluse le fluttuazioni ormonali (ciclo mestruale); si manifesta con parestesie localizzate, prurito e/o bruciore che precedono di qualche ora la comparsa delle vescicole. Queste evolvono con rottura e formazione di croste, con risoluzione in 6-8 giorni senza reliquati.

Nei pazienti affetti da dermatite atopica, l'infezione erpetica può presentarsi in forma disseminata (*eczema herpeticum* o *eruzione varicelliforme di Kaposi*). L'infezione è pericolosa nei pazienti immunocompromessi, in cui si possono avere eruzioni generalizzate e/o interessamento del sistema nervoso centrale con encefalite.

Gestione terapeutica ^{9,10}

Infezione primaria moderata-grave: aciclovir 15 mg/kg per 5/die per 7 giorni (studio clinico controllato randomizzato); valaciclovir 1 g per 2/die per 7 giorni ("case series"); famciclovir 500 mg per 2/die per 7 giorni ("case series"); il trattamento precoce risulta più efficace, ma non c'è evidenza che sia in grado di prevenire o ridurre il numero di recidive. Questi schemi terapeutici sono efficaci anche nel trattamento dell'*eczema herpeticum* e delle forme disseminate.

Ricorrenze dell'infezione: la terapia antivirale sistemica con aciclovir 400 mg per 5/die per 5 giorni è efficace nell'abbreviare il decorso clinico e nel migliorare i sintomi (studi clinici controllati randomizzati), ma deve essere iniziata entro 48 ore dall'esordio delle manifestazioni cliniche; anche valaciclovir 1 g/12 ore per un solo giorno e famciclovir 1500 mg in dose singola o in due dosi refratte in un'unica giornata sono in grado di ridurre la durata e l'entità delle manifestazioni (studi clinici controllati randomizzati). La terapia topica, con creme o unguenti a base di aciclovir o penciclovir, benché apparentemente preferibile per il minor rischio di effetti collaterali, risulta di efficacia controversa.

Terapia continuativa profilattica: nei pazienti con un numero elevato di ricorrenze annuali dell'infezione (almeno 6 episodi/anno), o con manifestazioni particolarmente accentuate o di lunga durata, in alcuni casi tali da interferire in modo significativo con l'alimentazione, o nei pazienti immunodepressi e/o ad alto rischio di infezione, inclusi i pazienti che devono sottoporsi a procedure che comportano un elevato rischio di ricorrenze erpetiche, può essere indicata una terapia continuativa profilattica con aciclovir 400 mg per 2/die o valaciclovir 500 mg/die (studi clinici controllati randomizzati). Tale terapia può essere sia iniziata preventivamente che prescritta come terapia di mantenimento dopo un episodio acuto trattato a dose piena.

Terapia profilattica intermittente: in caso si preveda per procedure o altri fattori concomitanti un breve periodo di particolare rischio di ricorrenza, è possibile anche eseguire dei brevi cicli di terapia profilattica. A tale scopo, la terapia locale con aciclovir 5% crema e la terapia sistemica con aciclovir 200 mg per 2/die hanno dimostrato di essere efficaci nel prevenire le recidive indotte dalla fotoesposizione, tuttavia per ottenere tale risultato è necessario iniziare la terapia profilattica almeno 5 giorni prima della fotoesposizione.

Terapia profilattica nei pazienti che devono essere sottoposti a chemioterapie: aciclovir 400

mg per 3/die o valaciclovir 500 mg/die in singola o in due somministrazioni hanno dimostrato di essere efficaci nel prevenire le riacutizzazioni dell'infezione da HSV nei pazienti sottoposti a chemioterapia (Cochrane review).

VIRUS DI EPSTEIN-BARR (EBV)

Nell'infezione acuta, EBV infetta i linfociti B e può causare manifestazioni mucocutanee in corso di mononucleosi infettiva (già descritte nella sezione delle malattie virali in età infantile), o anche causare la sindrome di Gianotti-Crosti e la sindrome emofagocitica. È stata anche descritta nel 5% dei casi di infezione acuta la comparsa di orticaria fisica da freddo, e in rari casi anafilassi, verosimilmente da riferirsi alla produzione di crioprecipitine in corso di infezione.

Una volta risolta l'infezione primitiva, come altri *Herpesviridae*, anche EBV può persistere nell'organismo in forma latente. In questo caso, anche a distanza di anni può svolgere un ruolo eziologico importante nell'*hydroa vacciniiforme*, nell'ipersensibilità a punture di insetto, nella leucoplachia orale villosa, in alcune malattie linfoproliferative (soprattutto negli immunodepressi), e in numerose altre neoplasie di origine sia epiteliale che mesenchimale ¹¹. L'EBV può raramente causare anche in soggetti non immunodepressi una infezione cronica attiva (CAEBV), con sintomi simil-mononucleosici cronici o ricorrenti e coinvolgimento viscerale.

Diagnosi

La diagnosi dell'infezione si può avere sierologicamente a posteriori, con dimostrazione di un'immunità specifica acquisita all'EBV (IgG e IgM), ma anche con indagini virologiche (coltura) e PCR.

Gestione terapeutica

L'infezione acuta da EBV non richiede alcuna terapia, se non di supporto e sintomatica. La terapia antivirale non ha dimostrato alcun beneficio significativo nei pazienti a basso rischio (meta-analisi di studi randomizzati). In caso di manifestazioni mucocutanee in corso di mononucleosi infettiva trattata con penicilline semisintetiche, si raccomanda di sospendere immediatamente la terapia antibiotica e di trattare quindi il paziente con sintomatici. È controverso in questi pazienti l'uso di una terapia corticosteroidica sistemica.

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Anche il CMV, come altri *Herpesviridae*, ha la caratteristica di essere in grado di persistere nell'organismo allo stadio di latenza anche per molti anni dopo l'infezione acuta.

L'infezione acuta da CMV può essere silente o manifestarsi come una sindrome simil-mononucleosica. Si può osservare un'eruzione cutanea, generalmente sotto forma di un rash morbilliforme, in circa il 10-25% dei pazienti con infezione acuta. È stata descritta in corso di infezione

da CMV anche la formazione di lesioni ulcerative singole o multiple, generalmente di dimensioni limitate, genitali o toraciche, soprattutto negli immunodepressi. Anche per CMV è frequente la comparsa di un'eruzione associata a terapie antibiotiche con penicilline semisintetiche, così come sono state descritte forme orticarioidi analoghe a quelle osservate in corso di EBV¹².

Diagnosi

Oltre che la diagnosi sierologica con dimostrazione di risposta immune specifica (IgM e IgG), sono possibili anche tecniche diagnostiche virologiche (colture) e di biologia molecolare (ibridazione *in situ*, PCR) che permettono una diagnosi precoce anche in pazienti in cui l'esame sierologico potrebbe risultare meno significativo (immunodepressi).

Gestione terapeutica

Analogamente a quanto avviene per EBV, non si raccomanda alcun trattamento specifico, se non terapia sintomatica e di supporto. Per i pazienti ad alto rischio in genere si raccomanda non solo il trattamento dell'infezione, in genere con ganciclovir ev 5 mg/kg/12 h o valganciclovir per os 900 mg/12 h, ma anche la profilassi con valganciclovir 900 mg/die.

MOLLUSCO CONTAGIOSO

Eziologia

Virus del mollusco contagioso (pox virus).

Epidemiologia

Infezione comune.

Nel bambino trasmessa da contatti casuali, negli adulti più frequente la trasmissione sessuale. Il virus è trasmesso mediante contatto umano diretto e infetta solo la cute.

Diagnosi

Clinica

Piccole papule rosee con ombelicatura centrale. Sedi tipiche sono le regioni inguinali, ascellari e del collo. Negli adulti la regione più a rischio è quella genitale.

Diagnosi differenziale

La diagnosi è agevole in caso di lesioni multiple.

Gestione terapeutica

Curettage.

MALATTIE CUTANEE VIRALI NEL BAMBINO

Definizione ed aspetti generali

Le infezioni virali nel bambino, ad inizio antenatale, perinatale o postnatale, possono comportare un ampio spettro di manifestazioni cutanee, che sono dipendenti dalla complessa interazione tra la virulenza dei patogeni virali sulla cute, il tropismo del virus per la cute e, nel neonato, dal momento dell'infezione durante la vita fetale. Classicamente i virus possono dare problemi per diffusione ematica, per azione diretta sulla cute, per riattivazione di focolai interni. Il primo gruppo comprende tipicamente gli *esantemi virali*, a rapida e simultanea comparsa su molte aree di cute. Si tratta di esantemi provocati da una infezione di uno specifico patogeno (esantemi infettivi) o da una risposta immune (esantemi parainfettivi).

Morbillo ^{13, 14}

Esantema dovuto a un virus appartenente alla famiglia *Paramyxoviridae*, trasmesso attraverso goccioline respiratorie. L'incidenza del morbillo è molto modesta dopo l'introduzione della vaccinazione. Colpisce soprattutto bambini della prima e seconda infanzia.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: dopo un periodo asintomatico di 8-10 giorni inizia la fase prodromica con rinite, congiuntivite, tosse, febbre elevata e le patognomiche macchie di Koplik, lesioni puntiformi bianco-blauastre, circondate da alone eritematoso, localizzate alla mucosa buccale a livello dei secondi molari. Il rash inizia in 12-14^a giornata in regione retroauricolare con maculo-papule confluenti, che si diffondono in 3-4 giorni a collo, tronco e estremità degli arti. Il rash comincia a regredire dopo altri 4-7 giorni con fine desquamazione: residui emorragici puntiformi possono persistere per 15 giorni.

Diagnosi differenziale: esantemi morbilliformi si possono osservare in altre infezioni (Echovirus, EBV) o possono essere provocati da farmaci (antibiotici beta-lattamici, antiepilettici).

Conferma diagnostica: test ELISA (IgM positivo dopo 3 giorni di esantema); RT-PCR per ricerca diretta del virus in secrezioni, linfociti, urine, fluido cerebro-spinale.

Complicazioni: sono possibili in bambini malnutriti o molto piccoli: encefalite (1 caso su 800), otiti e polmoniti batteriche e la panencefalite sclerosante subacuta (1 caso su 100.000), a comparsa dopo 5-10 anni. Sono segnalati casi di morte intrauterina di feti di donne gravide con morbillo.

Gestione terapeutica

Raccomandata la vaccinazione in 2 dosi: a 12-15 mesi e a 4-6 anni. Immunoglobuline umane sono raccomandate entro 3 giorni dal contatto in immunodeficienti. Un supplemento di vitamina A è suggerito in bambini malnutriti ¹⁵.

Rosolia ^{13, 14}

Dovuta ad un Togavirus, colpisce solo soggetti non vaccinati, che si infettano attraverso secrezioni respiratorie.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: dopo un periodo di incubazione di 2-3 settimane, in circa il 50% dei pazienti si manifesta la fase prodromica di 2-5 giorni con modesta febbre, rinite, faringite, congiuntivite, adenopatia. L'esantema consiste in maculo-papule rosa-rosse, che si estendono dal viso in direzione caudale e scompaiono in 1-3 giorni. Spesso è presente enantema con lesioni eritematose, puntiformi, al palato molle e all'ugola. Segno classico è la linfadenopatia simmetrica nucale e retroauricolare. I pazienti continuano a essere contagiosi 1 settimana dopo il contagio e in rari casi vanno incontro a modesta encefalite transitoria e a trombocitopenia.

La *diagnosi differenziale* è con la sindrome di Gianotti-Crosti e con l'esantema perifflessurale simmetrico acroposto. L'*infezione in utero* si manifesta con problemi al feto se avvenuta nel primo trimestre, più raramente nel secondo trimestre. Alla nascita il neonato può presentare, se l'infezione è avvenuta dopo l'organogenesi, rilievi eritematosi, spugnosi, più o meno diffusi, simili a mirtilli e lesioni purpuriche e altri problemi come epatite, splenomegalia, polmonite, encefalite, miocardite, retinopatia, osteomielite. Se il contagio è avvenuto nel primo trimestre i problemi possono essere: microcefalia, pervietà del dotto arterioso, stenosi polmonare, stenosi aortica. Oltre il 50% dei neonati con rosolia congenita soffre di ritardo psicomotorio e sordità.

Conferma diagnostica: importante soprattutto in gravidanza. Se in gravidanza, a un test sierologico si riscontrano IgM, dovrà esserci una conferma con immunoblot per escludere false positività. Nel neonato la diagnosi si basa sulla ricerca del virus dal faringe, dalla congiuntiva o dalle urine e dal titolo di anticorpi IgM specifici per la rosolia.

Gestione terapeutica

Non esiste terapia specifica antivirale. La vaccinazione, in 2 dosi, protegge per tutta la vita e viene raccomandata almeno 28 giorni prima di una gravidanza.

Megaloeritema (5^a malattia) ^{13, 14}

È la malattia più frequente nei bambini fra quelle provocate dal parvovirus B19: la sieroprevalenza è del 30% a 15 anni. È trasmessa per via respiratoria, raramente per via ematica, soprattutto in bambini fra 4 e 10 anni.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: l'esantema tipico, osservabile solo nel 15-20% dei pazienti, compare dopo 1-2 settimane di incubazione con manifestazioni simil-influenzali, con un rossore marca-

to e omogeneo alle guance e macule o pomfi a disposizione reticolata alle superfici prossimali degli arti e, più raramente, al tronco. Comuni sono le regressioni e le riprese di queste lesioni sotto stimoli fisici o emozionali. Raramente è presente artralgia. La sintomatologia cutanea e i sintomi di accompagnamento regrediscono in alcune settimane. In pazienti immunocompromessi o affetti da emoglobinopatie possono avvenire crisi aplastiche transitorie.

Diagnosi differenziale: a volte è difficile differenziare megaloeitema da morbillo, scarlattina, rosolia, fotodermatosi.

Conferma diagnostica: test ELISA che mette in evidenza IgM che possono persistere per oltre 4 mesi.

Gestione terapeutica

La terapia è limitata al trattamento della sintomatologia artralgica.

Roseola infantum (6^a malattia) ^{13, 14}

Causata da HHV6, colpisce soprattutto bambini fra 6 mesi e 2 anni: dopo i 2 anni di vita quasi il 100% dei bambini è sieropositivo per HHV6. A volte la malattia è causata da HHV7 che produce la malattia più tardivamente.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: dopo un'incubazione di 5-15 giorni, senza fase prodromica, compare febbre elevata che persiste 3-5 giorni: appena la febbre si risolve compare un esantema modesto, con maculo-papule rosee di 2-3 mm, al collo e al tronco, con regressione in poche ore. Comune è un edema palpebrale e periorbitario. L'inizio della malattia in età scolare si accompagna a sintomi simili a quelli della mononucleosi. In circa il 10% dei casi compaiono convulsioni.

Diagnosi differenziale: con megaloeitema, rosolia e morbillo.

Conferma diagnostica: test di immunofluorescenza che mette in evidenza anticorpi specifici IgM.

Gestione terapeutica

Uso di antipiretici.

Varicella ^{16, 17}

È la manifestazione iniziale del VZV (HHV3), nettamente più frequente nel bambino tra 1 e 9 anni. Il contagio avviene per contatto con le lesioni o per via aerea.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: dopo in periodo di incubazione di 2 settimane e un periodo prodromico di malessere e febbre elevata, compare l'esantema caratterizzato dalla com-

parso tipicamente al viso, con disseminazione cranio-caudale e con coinvolgimento della testa e della mucosa orale. Il rash comincia con macule che evolvono rapidamente in papule, vescicole, vescico-pustole e croste. Nuove lesioni appaiono a gettate, conferendo un aspetto polimorfo. Le croste scompaiono in 1-2 settimane lasciando esiti ipocromici o cicatrici permanenti.

Le più frequenti *complicazioni* sono le infezioni batteriche secondarie da stafilococco o streptococco beta-emolitico di gruppo A: impetigine, ascessi, flemmoni, fascite necrotizzante, polmonite, sepsi, osteomielite, artrite. VZV può provocare atassia cerebellare benigna (1 su 4000 casi), meningite, meningoencefalite, vasculite intracranica, polmonite emorragica, porpora trombocitopenica e porpora fulminante. Una varicella congenita compare dallo 0,5 al 2% dei bambini nati da madre con infezione primaria da VZV nelle prime 20 settimane di gravidanza (circa 2-3 casi per mille gravidanze). Le manifestazioni sono ampie aree cicatriziali, ipoplasia degli arti, corioretinite, cataratta, anomalie cerebrali. Una varicella neonatale si può presentare in bambini nati da madri che sviluppano varicella da 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto. In questo caso il neonato, non ricevendo anticorpi dalla madre, può avere un grave esantema emorragico e gravi manifestazioni organiche con morte in più del 35% dei casi.

Diagnosi differenziale: quella della forma esantematica è con l'infezione da herpes virus, con la pitiriasi lichenoidale e varioliforme acuta. Quando c'è coinvolgimento del cavo orale la diagnosi differenziale va posta con gengivo-stomatite erpetica, malattia mani-piedi-bocca, herpangina. Nel neonato può essere confusa con sifilide, incontinenza pigmenti, istiocitosi congenita.

Conferma diagnostica: può avvenire con esame culturale per la ricerca diretta, o indirettamente con PCR o test di immunofluorescenza.

Gestione terapeutica

Un trattamento sintomatico è in genere sufficiente. Va evitato l'uso di acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei per un possibile aumentato rischio di fascite necrotizzante e infezioni invasive da streptococco beta-emolitico. Aciclovir per via sistemica va riservato a soggetti immunocompromessi, soggetti con complicazioni (polmoniti, encefaliti, coinvolgimento oculare) o neonati nati da madri con varicella acquisita nelle vicinanze del parto. In pazienti ad alto rischio la somministrazione di immunoglobuline umane contro il VZV può prevenire l'infezione o ridurre la gravità. Sono disponibili alcuni tipi di vaccino in USA e in Europa, con buona efficacia e scarsi effetti collaterali.

Esantema in infezione da CMV ¹⁶

Le infezioni da CMV sono tra le più comuni infezioni del periodo connatale. L'infezione può essere congenita, da riattivazione di CMV con infezione sintomatica nel neonato, con sintomi più gravi se l'infezione nella madre è avvenuta nelle prime settimane di gravidanza. L'infezione nel neonato può avvenire da secrezione vaginale nel passaggio del canale del parto o avvenire in epoca postnatale per ingestione di latte materno infetto.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: l'esantema è simile a quello della rosolia, con rilievi eritematosi simili ai mirtilli e petecchie da trombocitopenia e risolve nelle prime settimane di vita. Sintomi extracutanei possono essere ritardo di crescita intrauterino, epatosplenomegalia, corioretinite, epatosplenomegalia, polmonite.

Conferma diagnostica: la diagnosi clinica può facilmente essere confermata da una coltura del virus o da PCR nelle urine o nel secreto faringeo. In forme congenite sintomatiche si può identificare in modo quantitativo il genoma di CMV usando PCR su urine o sangue. La sierologia (IgM anti-CMV) è poco attendibile, mentre è utile il dosaggio delle IgG specifiche, il cui titolo aumenta nei primi 4-6 mesi di vita nel neonato infetto.

Gestione terapeutica

Gangiclovir per via endovenosa è la terapia elettiva.

Malattia mani-piedi-bocca ¹⁶

Provocata in particolare da virus Coxsackie A16 e Enterovirus 71, è una tipica malattia estiva dei bambini sotto i 10 anni. Il contagio è oro-orale o oro-fecale. È possibile una trasmissione da madre a feto.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: dopo una incubazione di 3-6 giorni compare la fase prodromica di 24-36 ore caratterizzata da febbre modesta, malessere, dolori addominali, bruciore al cavo orale. Appare poi l'esantema caratterizzato da vescicole di 2-8 mm, ovali, circondate da un alone eritematoso, al dorso o alla superficie volare delle mani e dei piedi, più raramente sulle natiche. Lesioni ulcerative, dolorose, possono comparire al palato duro, lingua, mucosa buccale. In 5-10 giorni tutte le lesioni scompaiono. Ci sono rare segnalazioni di complicazioni: miocardite, meningoencefalite, edema polmonare, fino a morte. L'infezione nel primo trimestre di gravidanza può portare ad aborto spontaneo.

Conferma diagnostica: isolamento del virus da vescicola, nasofaringe, sangue o con PCR.

Gestione terapeutica

Un trattamento sintomatico con anestetici locali può essere utile per il dolore al cavo orale.

Sindrome di Gianotti-Crosti ^{18, 19}

Malattia esantematica associata abitualmente ad EBV e, con minor frequenza, al virus dell'epatite B nell'area mediterranea, a Coxsackie A16, parvovirus B19, HHV 6, virus respiratorio sinciziale, a vaccinazioni, compreso il vaccino per l'epatite B. Sono colpiti bambini fra 3 mesi e 15 anni, con prevalenza fra 1 e 6 anni.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: dopo un comune periodo prodromico con febbre e sintomi a carico delle prime vie respiratorie compaiono papule o papulo-vescicole, abitualmente non pruriginose, al viso, alle natiche, alle superfici estensorie degli arti, raramente al tronco. Il rash risolve in tempi di 2-3 fino a più di 8-10 settimane. Può essere associata linfadenopatia, epatomegalia o splenomegalia.

Diagnosi differenziale: è con il lichen, la dermatite atopica, esantemi da farmaci.

Conferma diagnostica: la diagnosi clinica va completata con test sierologici per virus, in particolare per l'epatite.

Gestione terapeutica

Trattamento sintomatico del prurito.

Esantema asimmetrico periflessurale del bambino (APEC) ²⁰

Esantema di origine sconosciuta, anche se l'origine virale è probabile per i sintomi prodromici e la stagionalità (la maggioranza dei casi compare in inverno o primavera), colpisce maggiormente le femmine, con un rapporto 2:1 coi maschi, con una età prediletta intorno ai 2 anni.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: l'esantema è preceduto o accompagnato da modesta febbre, rino-faringite congiuntivite o diarrea, e consiste nella comparsa unilaterale, in corrispondenza di ascella o zona inguinale, di micropapule che progrediscono verso una fase eczematosa. Le papule progrediscono centrifugamente e possono estendersi all'emisoma controlaterale, mantenendo sempre una predominanza unilaterale. Le regioni palmo-plantari e le mucose sono risparmiate. Può essere presente modesta linfadenopatia e prurito. La risoluzione avviene in oltre 2 mesi.

Gestione terapeutica

Crema emollienti e antistaminici possono essere utili.

Infezione neonatale da HSV ^{21, 22}

HSV1 o HSV2 possono essere trasmessi durante la vita fetale, durante il passaggio nel canale del parto, dopo la nascita.

Diagnosi

Manifestazioni cliniche: nella forma congenita, non più del 5% delle forme neonatali, provocata sia da herpes primario che da herpes ricorrente nella madre, la trasmissione virale

intrauterina è più alta nelle prime 20 settimane di gravidanza. Le manifestazioni cliniche consistono in vescicole diffuse, cicatrici, corioretinite, macroftalmia, cataratta, microcefalia, convulsioni, encefalomalacia, ritardato sviluppo psicomotorio, con mortalità perinatale di circa il 50%.

Bambini infettati intraparto o dopo la nascita possono presentare 3 forme di malattia:

- una forma caratterizzata da vescicole sulla cute e in bocca, a volte congiuntivite, cheratite, assenza di mortalità, che compare 5-11 giorni dalla nascita (forma occhi-pelle-bocca);
- una forma con encefalite, vescicole presenti nel 50% dei casi, bassa mortalità ma elevata disabilità cerebrale, che compare 2-4 settimane dalla nascita;
- una forma disseminata con sintomi simili alla sepsi, vescicole presenti nel 20% dei casi, interessamento di fegato, polmoni, midollo spinale, sistema nervoso centrale, occhi, mortalità oltre il 30% dei casi, inizio 5-10 giorni dalla nascita.

Conferma diagnostica: avviene con ricerca del DNA di HSV con PCR da materiale prelevato da vescicole, nasofaringe, occhi, sangue, liquor; con esame culturale su vescicole, occhi, liquor, nasofaringe; con immunofluorescenza diretta. La ricerca sierologica di IgM e IgG è un esame complementare, da utilizzare per capire il carattere dell'infezione da HSV.

Gestione terapeutica

Il neonato deve essere trattato con aciclovir se la madre ha un'infezione erpetica genitale primaria al momento del parto. Se si tratta di un parto cesareo o la madre è in trattamento profilattico anti-herpes il neonato deve essere monitorato. Se è in atto la forma occhi-pelle-bocca il neonato va trattato con aciclovir ev per 14-21 giorni alla dose di 20 mg/kg ogni 8 ore, deve essere indagato accuratamente il liquor, alla ricerca di proteine, cellule e HSV-DNA per escludere segni meningitici o encefalitici. Per la forma disseminata e encefalitica il trattamento di aciclovir ev per 21 giorni va eventualmente proseguito fino a negativizzazione di HSV-DNA nel liquor.

INFEZIONI DA HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) ²³⁻²⁷

Aspetti generali su HPV

I Papillomavirus (PV) sono virus a DNA dotati di forte tropismo verso i tessuti epiteliali squamosi polistratificati della cute e delle mucose nei quali si replicano e in cui provocano lesioni papillomatose benigne o verruche. La stretta dipendenza con lo stato differenziativo delle cellule ospiti impedisce la coltivazione di questo virus *in vitro*. Il ciclo virale completo con produzione di virioni è stato ottenuto infatti solo in colture organotipiche, che riproducono *in vitro* tutte le fasi differenziative di un epitelio squamoso stratificato. Gli HPV sono specie-specifici e i tentativi sperimentali di trasmissione di HPV tra le specie non hanno avuto successo.

Tassonomia	Finora sono circa 200 i genomi di HPV completamente caratterizzati secondo criteri bio-molecolare. e classificati in 5 generi (α , β , γ , μ , ν). Al genere α appartengono gli HPV a tropismo mucoso (circa 40 genotipi). In questo gruppo sono compresi HPV benigni o a basso rischio (HPV6 e HPV 1, che causano il 90% dei condilomi). Tuttavia questo gruppo comprende anche alcuni genotipi oncogeni, quali HPV 16 e HPV 18 (in totale circa 15 tipi) che si sono rivelati, dopo gli studi di zur Hausen degli anni '80, essere strettamente associati alle neoplasie intraepiteliali e ai carcinomi della cervice uterina (nel 99% dei casi). Gli HPV a tropismo cutaneo appartengono in gran parte al genere β . Questi genotipi in passato erano definiti genotipi dell'epidermodisplasia verruciforme (EV), perché per prima isolati da lesioni cutanee di pazienti affetti da questa rara genodermatosi
Struttura	Il virione dei PV è una particella sferica icosaedrica di diametro di 55-60 nm. È costituita da un capsido virale che circonda il DNA anulare, a doppia elica, con 7200-8000 paia di basi. Il genoma del virus include una regione Early che comprende i geni E1-E7, una regione Late che comprende i geni L1 e L2, e una zona di controllo non codificante (LCR). I geni E1 ed E2 promuovono la trascrizione e la replicazione virale, mentre i geni E6 e E7 sono responsabili dell'induzione della proliferazione della cellula ospite. Le proteine corrispondenti degli HPV ad alto rischio sono responsabili della trasformazione oncogenica (oncoproteine). Infatti il legame della oncoproteina E6 di HPV ad alto rischio con la p53 (e della proteina E7 con retinoblastoma) porta alla inattivazione dei "guardiani del genoma", p53 e Rb. I geni L1 e L2 codificano per le proteine del capsido virale. Gli HPV non causano viremia sistemica, né distruggono le cellule epiteliali. Queste caratteristiche, così come la mancata attivazione di cellule presentanti l'antigene, sembrano essere strumenti importanti di "evasione immune" e di mancanza di un'efficace risposta immunitaria al virus. In aggiunta, gli HPV in particolare gli oncogeni sembrano anche interferire con l'attività del sistema immunitario endocellulare (pathway dell'interferon, dei recettori toll-like e dell'espressione di MHC)
Trasmissione	Perché l'infezione avvenga il virus deve penetrare nel tessuto epiteliale attraverso abrasioni o microtraumi che gli consentono di raggiungere le cellule basali in grado di dividersi (cellule staminali, cellule transitorie). L'esatto meccanismo di legame del virus alla cellula e del suo successivo ingresso nella cellula non è completamente chiarito. Sembra che <i>in vivo</i> il contatto iniziale del virus sia stabilito non con la cellula bersaglio ma con recettori siti sulla membrana basale. Le molecole di glicosaminoglicani, in particolare l'eparan-solfato, abbondanti nella matrice extracellulare e sulla superficie dei cheratinociti, sembra siano importanti in questo contatto iniziale. Tuttavia, è l'interazione con un secondo recettore, probabilmente l'alfa6-integrina, a mediare l'internalizzazione del virus nella cellula ospite. Una volta entrato nella cellula, probabilmente attraverso un'endocitosi clatrina-dipendente, il DNA virale si dissocia dalle proteine strutturali del capsido e viene trasportato nel nucleo, dove si replica contemporaneamente al genoma cellulare. Infatti, l'HPV manca degli enzimi necessari per la replicazione del proprio DNA e deve quindi sfruttare l'apparato replicativo della cellula ospite per la replicazione del proprio genoma. La replicazione si svolge in due fasi che corrispondono ai due stadi del ciclo vitale del virus. Nelle fasi precoci dell'infezione (stadio "non produttivo"), il genoma virale si stabilisce nel nucleo della cellula in una forma episomale (cioè extracromosomica) riproducendosi con basso numero di copie (generalmente 20-100 per cellula). Il numero di copie rimane costante poiché la replicazione avviene in sincronia con quella delle cellule basali infette. Non appena i cheratinociti infetti vanno incontro al programma di differenziamento terminale, il DNA virale è amplificato fino a migliaia di copie per cellula. In questo stadio sono espresse le proteine strutturali L1 e L2, necessarie all'assemblaggio dei virioni (stadio "produttivo"). Queste circondano il genoma virale dando luogo alle particelle virali infettive mature che sono poi eliminate insieme con le cellule cornee. Gli HPV, non essendo rivestiti da "envelope" lipoproteico e quindi, a differenza di altri virus quali, ad esempio, HIV e HSV, sono relativamente resistenti all'essiccazione e ai detergenti. L'infezione da HPV si verifica di solito tramite contatto diretto con cute o mucose ed è favorita dall'attrito. I tipi cutanei possono anche essere trasmessi indirettamente attraverso il contatto con superfici contaminate (ad esempio, in palestra, su pavimenti o intorno a piscine). L'autoinoculazione è un altro mezzo di diffusione di infezioni dell'HPV, come dimostra la disposizione lineare ad es. delle verruche piane o dei condilomi

(continua)

(segue)

Genotipi oncogeni	Mentre nelle lesioni benigne HPV-associate il genoma di HPV è sempre presente in forma episomale, nei tumori HPV-associati si osserva l'integrazione dell'HPV-DNA nel genoma cellulare. L'integrazione contribuisce all'instabilità del genoma e l'accumulo progressivo di alterazioni genetiche comporta poi il rischio di trasformazione maligna (carcinoma invasivo). In definitiva l'integrazione del DNA virale favorisce l'oncogenesi attraverso un duplice effetto: l'inattivazione dei meccanismi regolatori virali (delezione di E2, che controlla l'espressione di E6 ed E7) e il parziale o completo "escape" dai meccanismi di controllo intracellulari da parte della cellula ospite
Infezioni anogenitali	Sono generalmente trasmesse per via sessuale. In casi rari, l'infezione in nati da canale del parto infetto da HPV mucosali può portare a papillomatosi laringea. Il più importante fattore di rischio nella trasmissione di HPV genitale è il numero di partner sessuali e il mancato uso del condom, anche se la protezione da condom non è completa, dal momento che l'HPV può infettare la zona genitale non protetta. La prevalenza dell'infezione virale ha un picco nelle giovani donne (26-30 anni), in cui è pari al 12,5% circa. Un secondo, più modesto picco, si osserva nelle donne tra 46-50 anni (circa 6%). Nelle donne monogame, l'incidenza cumulativa raggiunge il 46% entro 3 anni dall'inizio dell'attività sessuale. Negli uomini, l'incidenza cumulativa è del 62% dopo 2 anni. Negli omo-bisessuali (MSM), la prevalenza di HPV-DNA anale è fino al 73% e può arrivare al 90% negli MSM HIV-positivi. Il periodo di incubazione di infezione genitale da HPV è da poche settimane a mesi. La maggior parte delle infezioni è subclinica. Nell'80% l'infezione si risolve spontaneamente entro 12 mesi (immunità cellulo-mediata). Le infezioni da HPV che interessano la cervice uterina hanno un tasso di persistenza del 9% dopo 2 anni
Condilomi acuminati nei bambini	Non sono necessariamente prova di un abuso sessuale. Nella maggior parte di questi pazienti, la trasmissione è da autoinoculazione con verruche cutanee (HPV 2) o per contatto familiare (non da abuso). I segni di abuso sessuale sono spesso associati ad altre MST o a lesioni in area genitale
Co-infezione HPV-HIV	Nei soggetti con immunodeficienza acquisita in genere le lesioni si presentano più estese, più numerose, con maggior resistenza alla terapia, spesso recidivanti

Le manifestazioni cliniche da infezione da HPV dipendono dal tipo di tessuto epiteliale e dal genotipo HPV e comprendono rispettivamente:

infezioni cutanee HPV-correlate

- verruche comuni, plantari, piane
- EV

infezioni mucose HPV-correlate

- infezioni genitali (v. capitolo delle MST): condilomi acuminati, ma anche papulosi bowenoidi, carcinoma della cervice e anogenitali
- infezioni della mucosa extragenitale (papillomi della mucosa orale e iperplasia focale epiteliale).

Verruche comuni

Si distinguono diversi tipi di verruche.

Epidemiologia

La prevalenza è valutata attorno al 7-10% della popolazione generale con maggior frequenza per quanto riguarda le verruche volgari nei bambini di età scolare (> 50%) nei quali è

anche frequente la forma plantare (30%). La trasmissione è favorita da microtraumi, dalla frequentazione di piscine e dal tipo di professione (macellai, veterinari, ecc.).

Diagnosi

La diagnosi si basa sull'obiettività clinica. Solo a scopo di studio si possono impiegare metodi bio-molecolari (PCR) per identificare il genotipo HPV.

Clinica

Verruche volgari: si presentano come lesioni vegetanti papillomatose, a superficie cupoliforme, ipercheratosica, grigiastra, rugosa, di dimensioni variabili da 1 a più mm. In genere singola, può persistere come lesione isolata o rapidamente moltiplicarsi per autoinoculazione. Sono in genere colpite le superfici dorsali delle mani e delle dita. Le localizzazioni periungueali e sottoungueali sono spesso fissurate e dolorose e possono causare malformazioni della lamina ungueale. Al cuoio capelluto le verruche spesso assumono aspetti digitiformi. Responsabili sono i genotipi HPV 2 e 4.

Verruche piane (da HPV 3, 10, 28): assumono l'aspetto di piccole papule rotondeggianti a superficie liscia, poco rilevate con diametro di 3-4 mm di colore rosa pallido o camoscio. Le sedi elettive sono volto, dorso delle mani, polsi e ginocchia.

Verruche plantari: possono presentarsi come: a) *mirmecie*, tumori endofitici dolorosi a sede nei punti di appoggio; mostrano un aspetto discoide circondato da un alone ipercheratosico e possono simulare un durone. L'asportazione della parte cornea mostra un'area traslucida marcata da punti nerastri emorragici (HPV 1); b) *a mosaico*, verruche superficiali multiple confluenti a formare una placca rilevata indolore a sede in punti non soggetti a pressione (HPV 2).

Verruche filiformi o digitate presenti al volto ed area della barba, mostrano un aspetto filiforme, sono spesso peduncolate senza fenomeni di ipercheratosi.

Diagnosi differenziale: la verruca seborroica si differenzia per la pigmentazione bruna, per la superficie più liscia, e untuosa per la sede elettiva al capo, al collo e al tronco. Nelle lesioni localizzate alle palme delle mani va sempre ricordata la possibilità di papule della sifilide secondaria. Nelle forme con infezione secondaria piogenica la diagnosi differenziale va posta con la tubercolosi verrucosa nella quale l'eritema perilesionale è più intenso e di colorito rosso blastro, la lesione è di solito unica e di maggiori dimensioni, con la spremitura compaiono piccole gocce di pus alla superficie. Le verruche piane vanno distinte dal lichen ruber planus e dal morbo di Darier.

Istologia: si evidenzia una epidermide acantotica con papillomatosi, ipercheratosi e paracheratosi con creste allungate ricurve verso il centro della verruca. I vasi capillari dermici sono dilatati e spesso trombizzati, con presenza di cellule mononucleari. I cheratinociti sono di grandi dimensioni con un nucleo eccentrico, picnotico circondato da un alone perinucleare (*coilociti*). Nelle verruche piane sono meno evidenti l'acantosi e ipercheratosi, i coilociti sono abbondanti e manca la paracheratosi e papillomatosi.

Evoluzione: in due terzi dei casi si osserva la regressione spontanea delle verruche nella quale istologicamente si osserva un infiltrato linfocitario perivascolare nel derma papillare con spongiosi, esocitosi di cellule mononucleate e necrosi cheratinocitaria.

Gestione terapeutica

Non esiste una terapia specifica antivirale, bensì distruttiva della lesione. I mezzi impiegati non consentono né di eradicare l'infezione da HPV, né di prevenire eventuali recidive.

Cheratolitici: l'applicazione di acido salicilico/acido lattico/collodio (1:1:4) per un massimo di 4-6 settimane dà buoni risultati. Conviene proteggere la cute circostante con vaselina o pasta all'acqua.

Crioterapia: possono essere validamente impiegati sia l'azoto liquido che il protossido di azoto. La procedura può causare eritema, edema e, talvolta, formazione di una bolla. La guarigione è di solito senza cicatrici, può occasionalmente verificarsi ipopigmentazione. L'efficacia varia dal 70 al 90% a seconda delle casistiche e i tassi di recidiva variano dal 25% al 40%. Il numero delle sedute necessarie varia da soggetto a soggetto. I vantaggi di questa terapia sono il suo basso costo, e l'utilizzo sicuro durante il gravidanza. Nei bambini, può essere preventivamente applicata una anestesia di superficie con EMLA[®].

Escissione chirurgica: viene praticata previa anestesia locale usando un bisturi o il cucchiaino tagliente.

Elettrocoagulazione: è adatta soprattutto per verruche più grandi, peduncolate, esofitiche previa anestesia locale.

Laser CO₂: dà buoni risultati specie per le lesioni piatte. Può provocare ipopigmentazione.

Acido tricloroacetico: l'applicazione topica di acido tricloroacetico (TCA) porta a coagulazione delle proteine delle cellule, con conseguente morte cellulare. L'acido tricloroacetico è privo di effetti sistemici e può essere usato durante la gravidanza. I valori di risoluzione sono del 70-81% dopo 4-6 applicazioni, il tasso di recidiva è di circa il 36%.

Epidermodisplasia verruciforme (EV) (di Lewandowski-Lutz)

L'EV è una genodermatosi trasmessa con carattere autosomico recessivo. I loci di suscettibilità sono stati identificati sul cromosoma 2 e 17. In particolare, sul cromosoma 17q25, sono stati identificati 2 geni (EVER1/TMC6, EVER2/TMC8EV) con mutazioni nonsenso.

Diagnosi

Obiettività clinica: la malattia esordisce nell'infanzia o nell'adolescenza con la comparsa di papule rotondeggianti o policlonali di colorito roseo o grigiastro simile alle verruche piane giovanili, disposte in maniera simmetrica agli arti specie al dorso delle mani e dei piedi ma anche al collo e al volto ed a tutto l'ambito cutaneo; alcune lesioni assumono l'aspetto di verruche volgari. Un secondo quadro richiama l'aspetto di una pitiriasi versicolor caratterizzata da lesioni maculose piatte, squamose, bruno-rossastre. Le lesioni sono facilmente asportabili a colpo d'unghia. Le lesioni del primo gruppo contengono HPV 3 e 10, come le verruche piane della popolazione normale, mentre le lesioni a tipo macula sono correlate a HPV 5 e 8.

Evoluzione: circa la metà dei pazienti sviluppa dopo i 30 anni carcinomi a cellule squamose, soprattutto in zone fotoesposte, suggerendo che l'irradiazione UV agisca quale impor-

tante co-fattore nella carcinogenesi. Meno spesso sono stati rilevati HPV 14, 17, 20, e 47. Nei carcinomi EV-associati è stato rilevato, analogamente a quanto osservato nel carcinoma ano-genitale, un numero elevato di copie episomiali di virus e trascritti degli oncogeni virali E6 e E7, mentre a differenza del cancro della cervice, più rara è l'integrazione del virus nel genoma cellulare.

Gestione terapeutica

Diverse le possibilità terapeutiche riportate in letteratura quali isotretinoina, interferon-alfa, imiquimod, acido salicilico, crioterapia, elettrochirurgia, escissione chirurgica, laserterapia, curettage, TCA.

INFEZIONI DA HPV DELLA MUCOSA EXTRAGENITALE

Papillomatosi laringea o papillomatosi respiratoria ricorrente (RRP)

L'infezione si verifica di solito *intra-partum* e si rileva in genere in soggetti con madre affetta da condilomi acuminati delle vie genitali. Solitamente è correlata a HPV 6 o 11, ma a differenza delle lesioni che questi virus determinano a livello genitale di tipo benigno (condilomatosi) nella RRP i genotipi HPV 6 e 11 sono associati a gravi displasie e carcinomi.

Questa rara malattia ha due picchi di incidenza, rispettivamente alla prima infanzia e durante l'età adulta. Non vi è alcuna prova che il taglio cesareo riduca il rischio. Il picco durante l'età adulta dipende in genere da contatti orogenitali. Le lesioni, solitarie o multiple, hanno una predilezione per le corde vocali, trachea, polmoni, naso e cavità orale. I sintomi iniziali interessano la fonazione e la voce che diventa rauca ed è seguita da stridore. Le complicazioni includono la possibilità di diffusione ai bronchi e ai polmoni, il rischio di displasia e lo sviluppo di carcinoma. La terapia è difficile, spesso sono necessari ripetuti interventi di rimozione chirurgica o di laserterapia.

Iperplasia epiteliale focale (malattia di Heck)

La malattia di Heck è una infezione della mucosa orale da HPV 13 e, meno spesso, da HPV 32. È molto più comune nelle popolazioni indigene del Sud America, Alaska e Groenlandia dove la prevalenza è del 7-36%. L'affezione si presenta con papillomi multipli sulla mucosa orale, di solito al labbro inferiore e cavo orale. La condizione tende a essere asintomatica, con un alto tasso di remissione spontanea. Il trattamento è solitamente non necessario.

Papillomatosi orale florida

Si manifesta con l'aspetto di placche vegetanti biancastre tipo cavolfiore sulla mucosa orale di soggetti anziani, che possono simulare un carcinoma verrucoso.

CARCINOMI DELLA TESTA E DEL COLLO

È stato dimostrato che nel 30% dei carcinomi della testa e del collo è presente l'HPV 16 (il 90% dei carcinomi della testa e del collo sono carcinomi a cellule squamose). I tumori si trovano principalmente nell'orofaringe, tonsille, base della lingua e palato molle. Una forma particolare è il carcinoma verrucoso orale (tumore di Ackerman), simile al condiloma gigante di Buschke-Löwenstein, in cui sono coinvolti genotipi HPV a basso rischio (HPV 6,11).

Bibliografia

- 1 Dworkin RH, Schmader KE. *Epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. 2nd edn. New York: Elsevier Press 2001, pp. 39-64 [Monografia].
- 2 Desmond RA, Weiss HL, Arani RB. *Clinical applications for change-point analysis of herpes zoster pain*. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:510-6 [Studio clinico].
- 3 Gross G. *Zoster*. *Dtsch med Wschr* 1997;122:132-9 [Review].
- 4 Malin JP. *Zoster und Nervensystem*. *Dtsch med Wschr* 1996;121:635-8 [Review].
- 5 Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, et al. *Antiviral therapy for herpes zoster. Randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients of 50 years and older*. *Arch Fam Med* 2000;9:863-9 [Studio randomizzato controllato].
- 6 Wassilew S; Collaborative Brivudin PHN Study Group. *Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:47-55 [Studio randomizzato controllato].
- 7 He L, Zhang D, Zhou M, et al. *Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005582 [Review].
- 8 Ruocco E, Donnarumma G, Baroni A, et al. *Bacterial and viral skin diseases*. *Dermatol Clin* 2007;25:663-76 [Review].
- 9 Cernick C, Gallina K, Brodell RT. *The treatment of herpes simplex infections. An evidence-based review*. *Arch Intern Med* 2008;168:1137-44 [Review].
- 10 Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, et al. *Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006706 [Review].
- 11 Ikediobi NI, Tyring SK. *Cutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection*. *Dermatol Clin* 2002;20:283-9 [Review].
- 12 Khoshnevis M, Tyring SK. *Cytomegalovirus infections*. *Dermatol Clin* 2002;20:291-9 [Review].
- 13 Scott LA, Stone MS. *Viral exanthems*. *Dermatol Online J* 200;9:4 [Review].
- 14 Folster-Holst R, Kreth HW. *Viral exanthems in childhood-infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems*. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:309-16 [Review].
- 15 Hussey G, Klein MA. *Randomized, controlled trials of vitamin in children with severe measles*. *N Engl J Med* 1990;323:160-4 [Studio randomizzato controllato].

- 16 Folster-Holst R, Kreth HW. *Viral exanths in childhood-infectious (direct) exanths. Part 2: Other viral exanths.* J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:414-8 [Review].
- 17 Heininger U, Seward JF. *Varicella.* Lancet 2006;368:1365-76 [Review].
- 18 Folster-Holst R, Kreth HW. *Viral exanths in childhood-infectious (direct) exanths. Part 3: Para-infectious exanths and those associated with virus-drug interactions.* J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:506-10 [Review].
- 19 Chuh A. *Diagnostic criteria for Gianotti-Crosti syndrome: a prospective case-control study for validity assessment.* Cutis 2001;68:207-13 [Studio caso-controllo].
- 20 McCuaig C, Russo P, Powell J, et al. *Unilateral laterothoracic exanthem: a clinicopathologic study of forty-eight patients.* J Am Acad Dermatol 1996;34:979-84 [Studio clinico-istopatologico].
- 21 Malm G. *Neonatal herpes simplex virus infection.* Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:204-8 [Review].
- 22 Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al. *Herpes simplex virus infection: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention.* Virol J 2009;6:1-11 [Review].
- 23 Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. *Guidelines for the management of cutaneous warts.* Br J Dermatol 2001;144: 4-11 [Linee Guida].
- 24 Ganguly N, Parihar SP. *Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis.* J Biosci 2009;34:113-23 [Review].
- 25 Shinkuma S, Abe R, Nishimura M, et al. *Secondary syphilis mimicking warts in an HIV-positive patient.* Sex Transm Infect 2009;85:484 [Case Report].
- 26 de Oliveira WRP, Festa Neto C, Rady PL, et al. *Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis.* JEADV 2003;17:394-8 [Studio clinico retrospettivo].
- 27 Chung CH, Gillison ML. *Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications.* Clin Cancer Res 2009;15:6758-62 [Review].

Dermatiti bollose autoimmuni

C. Pincelli, M. Pignatti, M. Caproni

PEMFIGO

Definizione ed aspetti generali

Il pemfigo è una malattia bollosa autoimmune che colpisce la cute, il cavo orale e altre membrane mucose. Si tratta di una dermatosi cronica e potenzialmente letale.

Classificazione

CLASSIFICAZIONE CLINICA	ANTIGENI SPECIFICI	CARATTERI ISTOLOGICI
Pemfigo volgare (PV)	Desmogleina (Dsg) 3 (130kD) Dsg3, Dsg1 (160kD)	Split soprabasale o granulare-soprabasale
Pemfigo foliaceo (p. brasiliano, fogo selvagem)	Dsg1	Split granulare
Pemfigo vegetante	Dsg3	Soprabasale, acantosi, infiltrato neutrofilo/eosinofilo
Pemfigo erpetiforme	Dsg1, Dsg3	Spongiosi eosinofila
Pemfigo paraneoplastico	Dsg3, plectina, BPAG1, desmoplachina 1(250kD), envoplachina (210kD), periplachina (190kD), peptide-170kDa	Necrosi dei cheratinociti
Pemfigo a IgA	Desmocollina (Dsc) 1 (115kD) e Dsc2 (105kD)	Split e pustule subcornee Spongiosi neutrofila

Da Kitajima, 2003, mod. ¹

Epidemiologia

Il pemfigo è raro, e la sua incidenza è stata stimata tra 1 e 16 nuovi casi per milione per anno^{2,3}. La malattia esordisce solitamente nell'età adulta, e non vi sono differenze tra uo-

mini e donne. Non vi sono differenze di razza benché una certa predisposizione genetica sia suggerita dall'associazione con alcune molecole HLA di classe II⁴. In Brasile esiste una forma di pemfigo foliaceo endemico (fogo selvagem)⁵.

Associazioni cliniche

Il pemfigo può essere associato ad altre malattie autoimmuni (es. miastenia grave) e a farmaci. Il pemfigo paraneoplastico (PPN) può essere associato a linfoma, timoma, leucemia linfocitica cronica, macroglobulinemia di Waldenstrom, sarcoma e malattia di Castleman.

Diagnosi

Presentazione clinica

Solitamente il pemfigo volgare (PV) colpisce le membrane mucose. Raramente si rinvengono bolle intatte nel cavo orale, più spesso le lesioni si presentano come erosioni gengivali, orali o palatine irregolari e poco definite. Altre mucose che possono essere colpite comprendono: congiuntiva, esofago, mucose anali e genitali. Le lesioni mucose possono precedere di mesi la comparsa di quelle cutanee che si presentano come bolle flaccide e arrivano ad interessare tutto l'ambito cutaneo.

Il pemfigo foliaceo (PF) ha bolle più superficiali, molto fragili, che si rompono rapidamente lasciando sulla cute lesioni eritemato-desquamative. Raramente coinvolge le mucose. L'apparenza è quella di una dermatite esfoliativa generalizzata.

Nel PPN le bolle sono spesso dolenti, le erosioni dell'orofaringe e della congiuntiva severe e sono presenti lesioni polimorfe "a bersaglio".

Nel pemfigo erpetiforme le bolle si presentano in forma figurata, sono spesso puriginose e possono assomigliare alle vescicole della dermatite erpetiforme.

Il pemfigo a IgA è caratterizzato da lesioni minime, spesso di natura vescico-pustolosa.

Le lesioni nelle pieghe cutanee possono formare granulazioni vegetanti che tendono ad essere resistenti alla terapia e a rimanere localizzate per lunghi periodi. Nei pazienti in fase attiva, una pressione lineare decisa sulla cute apparentemente sana può determinarne lo scollamento e produrre un'erosione nota come segno di Nikolsky caratteristico delle malattie bollose attive. Il segno di Asboe-Hansen si manifesta invece quando la pressione laterale sul bordo di una bolla ne determina l'allargamento nella cute apparentemente sana.

Criteri diagnostici

La diagnosi di pemfigo necessita della presenza dei criteri sotto elencati.

Clinici

presenza sulla cute e/o sulle mucose di bolle flaccide, erosioni, croste, talvolta distacco della cute dopo grattamento (segno di Nikolsky).

Citologici

Presenza di cellule acantolitiche nel test di Tzanck.

Istopatologici

Presenza di acantolisi nell'esame istologico. L'acantolisi si manifesta a livello soprabasale nel PV o granulare nel PF, più superficiale nel PPN, appena sotto lo strato corneo nel pemfigo erpetiforme e a IgA.

Immunopatologici tissutali e sierici

Presenza di anticorpi patognomonic

- *Immunofluorescenza diretta (IFD)*: presenza di depositi intercellulari di IgG (IgA nel caso del pemfigo ad IgA) e di frazioni complementari, soprattutto C3.
- *Immunofluorescenza indiretta (IFI)*: presenza nel siero di IgG.
- *Immunoblotting*: anticorpi sierici contro gli antigeni desmosomiali.
- *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*: anticorpi sierici contro gli antigeni desmosomiali.

Gradi di severità

La malattia si definisce acuta e severa se presenta:

- coinvolgimento > 30% della superficie corporea e/o,
- coinvolgimento > 25% della mucosa orale o genitale e/o,
- coinvolgimento di una o entrambe le congiuntive e/o,
- coinvolgimento della mucosa esofagea.

La malattia si definisce cronica e refrattaria se presenta:

- durata > 3 mesi e/o,
- insuccesso di almeno due idonei trattamenti immunosoppressivi (corticosteroidi sistemici associati ad un altro immunosoppressore).

Diagnosi differenziale

- Pemfigoide bolloso.
- Lupus eritematoso cutaneo (PF).
- Dermatite seborroica (PF).
- Ulcera aftoica.
- Stomatite erpetica.
- Eritema multiforme.
- Malattia di Behçet.
- Malattia di Hailey-Hailey.
- Malattia di Darier.

Gestione terapeutica

L'obiettivo del trattamento è indurre e mantenere la remissione cioè la soppressione della formazione di nuove bolle, la guarigione delle erosioni ed infine la sospensione della terapia. Nel pemfigo si utilizzano diversi schemi di trattamento.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono un caposaldo della terapia del pemfigo e continuano ad essere il trattamento di prima scelta. La loro introduzione ridusse drasticamente la mortalità dal 75 al 30%⁷. Sono utilizzati per la loro azione antinfiammatoria e immunosoppressiva. Nonostante ciò, gli alti dosaggi richiesti e i cicli di trattamento prolungati sono accompagnati da notevoli effetti collaterali acuti e cronici tra cui insufficienza surrenalica, alterazioni elettrolitiche, ipertensione arteriosa, iperglicemia, miopia, immunosoppressione, psicosi, cataratta, glaucoma, osteoporosi e osteonecrosi, infezioni e gastropatie^{1,2,8}. Per monitorare l'osteoporosi si effettuerà una densitometria annuale e, se necessario, si somministrerà calcio, vitamina D o bifosfonati. Ci sono considerevoli variazioni nei regimi di utilizzo dei corticosteroidi, nel dosaggio iniziale (0,5-1 mg/kg)⁹, nel tipo di steroide preferito. In Italia il più utilizzato è il prednisone per os alla dose di 1 mg/kg/die aumentato fino a 1,5 mg/kg/die (alcuni fino a 3-4 mg) se non si ottiene una risposta entro 10 giorni. La somministrazione continua è la più comune benché si sta diffondendo anche la terapia pulsata ad alte dosi^{10,11}. Una volta ottenuta la remissione si inizia la riduzione progressiva del cortisone fino ad arrivare ad un dosaggio di mantenimento di 15-50 mg/die e, possibilmente, a giorni alterni.

Per gli altri approcci alternativi ai corticosteroidi non c'è consenso unanime: un adiuvante può essere aggiunto sin dall'inizio o, in alternativa, al primo segnale di recidiva interrompendo contemporaneamente la riduzione del cortisone¹².

Azatioprina

L'azatioprina, un antagonista delle purine, è uno degli immunosoppressori più utilizzati come risparmiatore di corticosteroidi. È utilizzata nel PV dal 1969 con un'efficacia pubblicata del 55%. Il dosaggio iniziale è di 50 mg/12 h ma si può arrivare fino a 2,5 mg/kg/die. Solitamente l'effetto terapeutico si ottiene in 6-10 settimane. Occorre dosare l'enzima che metabolizza l'azatioprina (tiopurina-metiltransferasi, TPMT) poiché si sa che circa l'1% dei soggetti sono metabolizzatori lenti, il 14% sono metabolizzatori normali, e l'85% sono metabolizzatori veloci. L'attività nulla o bassa dell'enzima causa un accumulo del composto 6-tioguanina nucleotidica direttamente responsabile degli effetti tossici (epatite colestatica, mielosoppressione severa, pancreatite e tossicità gastrica). Occorre anche prevenire le interazioni con allopurinolo, captopril e anticoagulanti orali. Gli effetti collaterali più frequenti sono disturbi gastrointestinali. L'azatioprina si è mostrata meno efficace del micofenolato¹⁵ e non si è dimostrata più efficace della ciclofosfamide nell'ottenere il controllo della malattia¹³. L'azatioprina ha dimostrato un effetto di risparmio di corticosteroidi superiore a quello della ciclofosfamide e del micofenolato^{14,15}. La rilevanza clinica di questo effetto di risparmio di corticosteroidi è incerto.

Micofenolato

Il micofenolato (m. mofetile, Cellcept capsule da 250-500 mg; m. sodico, Myfortic cpr da 180-360 mg; 360 mg di m. sodico equivalgono a 500 mg di m. mofetile) è un antagonista della sintesi del DNA utilizzato per via orale (40 mg/kg/die divisi in due somministrazioni) nel PV. L'efficacia è raggiunta in 3-6 mesi. Gli effetti collaterali frequenti sono disturbi gastrici e astenia mentre più raramente si osservano linfopenia e mielosoppressione. Il micofenolato si è mostrato più efficace dell'azatioprina nell'ottenere il controllo della malattia¹⁵.

Ciclofosfamide

La ciclofosfamide (Endoxan Baxter compresse da 50 mg) è un agente alchilante disponibile per uso orale e metabolizzato dal citocromo p450. La dose orale varia da 1 a 3 mg/kg/die (massimo 200 mg/die). L'effetto terapeutico si raggiunge in 4-10 settimane. È più tossica dell'azatioprina ma anche più efficace. Provoca frequentemente effetti potenzialmente gravi come: leucopenia, cistite emorragica, azospermia, e insufficienza ovarica e aumento del rischio di neoplasia vescicale. Meno frequenti sono ulcere orali, nefro- ed epatotossicità e raramente fibrosi polmonare. Il follow-up prevede emocromo, analisi delle urine e monitoraggio delle infezioni. La ciclofosfamide ha dimostrato di aver un effetto di risparmio di corticosteroidi e che questo effetto è superiore a quello del micofenolato ma inferiore a quello dell'azatioprina¹⁴. In uno studio sulla terapia pulsata (15 mg/kg in unica somministrazione IV ogni 4 settimane) con ciclofosfamide¹⁶ si è osservata una remissione precoce ma tutti gli altri parametri, inclusi il tasso di recidive e gli effetti avversi, non hanno riportato differenze significative.

Immunoglobuline per via endovenosa (IVIG)¹⁷⁻¹⁹

Il trattamento con IVIG ad alto dosaggio è una procedura ormai accettata per gravi dermatosi autoimmuni e nella necrolisi epidermica tossica (TEN) e le esperienze sono particolarmente buone nel pemfigo. L'uso delle IVIG può anche essere indicato nelle forme severe di pemfigo a IgA e nel PPN. Per i livelli di evidenza e per gli elevati costi l'uso di IVIG non può essere raccomandato come terapia di prima linea, tuttavia ne possono giustificare l'utilizzo in casi isolati alcune controindicazioni alle terapie immunosoppressive standard quali necrosi ossea asettica, diabete scarsamente controllato, osteoporosi avanzata e cataratta. L'inizio della terapia con IVIG non deve però essere rimandato troppo poiché, come tutte le terapie adiuvanti, richiede un'adeguata riserva midollare. La monoterapia con IVIG non è generalmente raccomandata. Il dosaggio delle IVIG varia da 400 mg a 2 g/kg di peso corporeo somministrate in 2-5 giorni consecutivi. Inizialmente dovrà essere somministrato ogni 4 settimane aumentando poi gradualmente l'intervallo tra le infusioni a 6 settimane se la risposta è buona. Se non si ottiene risposta dopo 6 cicli la raccomandazione è di interrompere le IVIG. Raramente è giustificata una terapia protratta per oltre 12 mesi se non nel caso in cui non esistano altre opzioni terapeutiche e si abbia recidiva ad ogni sospensione.

Metotrexate

È un antagonista dell'acido folico utilizzato a basse dosi (7,5-15 mg/settimana) come "risparmiatore" dei corticosteroidi. Una meta-analisi del 1996²⁰ ne sconsigliava l'utilizzo nel pemfigo ma rimane ancora utilizzato da alcuni secondo le indicazioni della *British Association of Dermatologists*²¹.

Rituximab²²

Rituximab (MabThera fiale per somministrazione endovenosa 10 mL 100 mg o 50 mL 500 mg) è un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD20 espresso solo sulle cellule

B mature e pre-B, per cui non colpisce le cellule staminali né quelle plasmatiche. Per questo motivo il suo effetto ha una latenza di 1 mese e una durata di 9-12 mesi, fino a quando non si recupera il clone patogeno di linfociti B. Rituximab viene utilizzato per uso compassionevole in caso di malattia resistente alle altre terapie sistemiche, spesso viene utilizzato come trattamento di prima scelta nel PPN. Rituximab non deve essere utilizzato in caso di gravidanza/allattamento, età inferiore ai 18 anni, sensibilizzazione alle proteine murine, epatite B o C attiva, infezione da HIV, insufficienza cardiaca e infezioni incontrollabili. Il dosaggio, di 375 mg/m² (600-650 mg) va somministrato in infusione lenta (4-6 ore), una volta a settimana per 4 settimane. Alcuni utilizzano IVIG (0,4 g/kg) il giorno prima come profilassi per le infezioni. In caso di recidiva, una singola dose secondo il decorso clinico.

Sulfoni ²³

Il dapsonsone (solfone orale compresse da 25 mg e 100 mg) ha un meccanismo d'azione poco conosciuto ma si suppone abbia un effetto antinfiammatorio legato alla capacità di inibire l'adesione dei neutrofili all'endotelio dei vasi, la chemiotassi, la produzione di lipossigenasi e l'azione della mieloperossidasi di neutrofili ed eosinofili.

Gli effetti collaterali (emolisi e metaemoglobinemia) sono dose-dipendenti (rari con dosi < 100 mg/die e quasi costanti con dosi > 150 mg/die) e non richiedono quasi mai la sospensione del trattamento. Altri effetti collaterali comprendono psicosi, sindrome nefrosica e visione offuscata. Le interazioni farmacologiche comprendono il trimetoprim e la cloroquina. Il dapsonsone deve essere evitato durante gravidanza e allattamento e in pazienti con insufficienza renale o epatica. Occorre valutare emocromo, G6PDH, metaemoglobinemia prima e durante il trattamento. Il dosaggio giornaliero iniziale di 50 mg (in due somministrazioni) viene incrementato gradualmente, se tollerato, fino a 200 mg. Si può aggiungere vitamina E (800 UI/die) o cimetidina (1-2 g/die).

Immunoafesi ²⁴

Le indicazioni per l'immunoafesi comprendono il pemfigo acuto e severo e l'epidermolisi bollosa acquisita acuta e severa, la controindicazione per le terapie immunosoppressive standard o i casi cronici e refrattari delle altre malattie bollose autoimmuni. Le controindicazioni comprendono l'utilizzo di ACE-inibitori, impossibilità di utilizzare anticoagulanti, malattie cardiache severe, infezioni gravi, peso corporeo < 15 kg e ipofibrinogenemia. Il protocollo prevede una fase di induzione di 3-4 trattamenti consecutivi con immunoassorbenti ad alta affinità per le IgG e una fase di mantenimento dipendente dall'attività della malattia (es. un trattamento settimanale o 4 trattamenti consecutivi ogni 4 settimane).

Anti-tumor necrosis factor (TNF)-alfa

Non esistono trial riguardanti gli inibitori del TNF-alfa. Quattro pazienti con PV severo sono stati trattati con etanercept, antagonista del TNF-alfa, due volte alla settimana. In tutti i casi l'aggiunta di etanercept ha prodotto un drammatico miglioramento e ha permesso la riduzione dei corticosteroidi necessari al controllo della malattia ²⁵.

Principali terapie utilizzate nel pemfigo

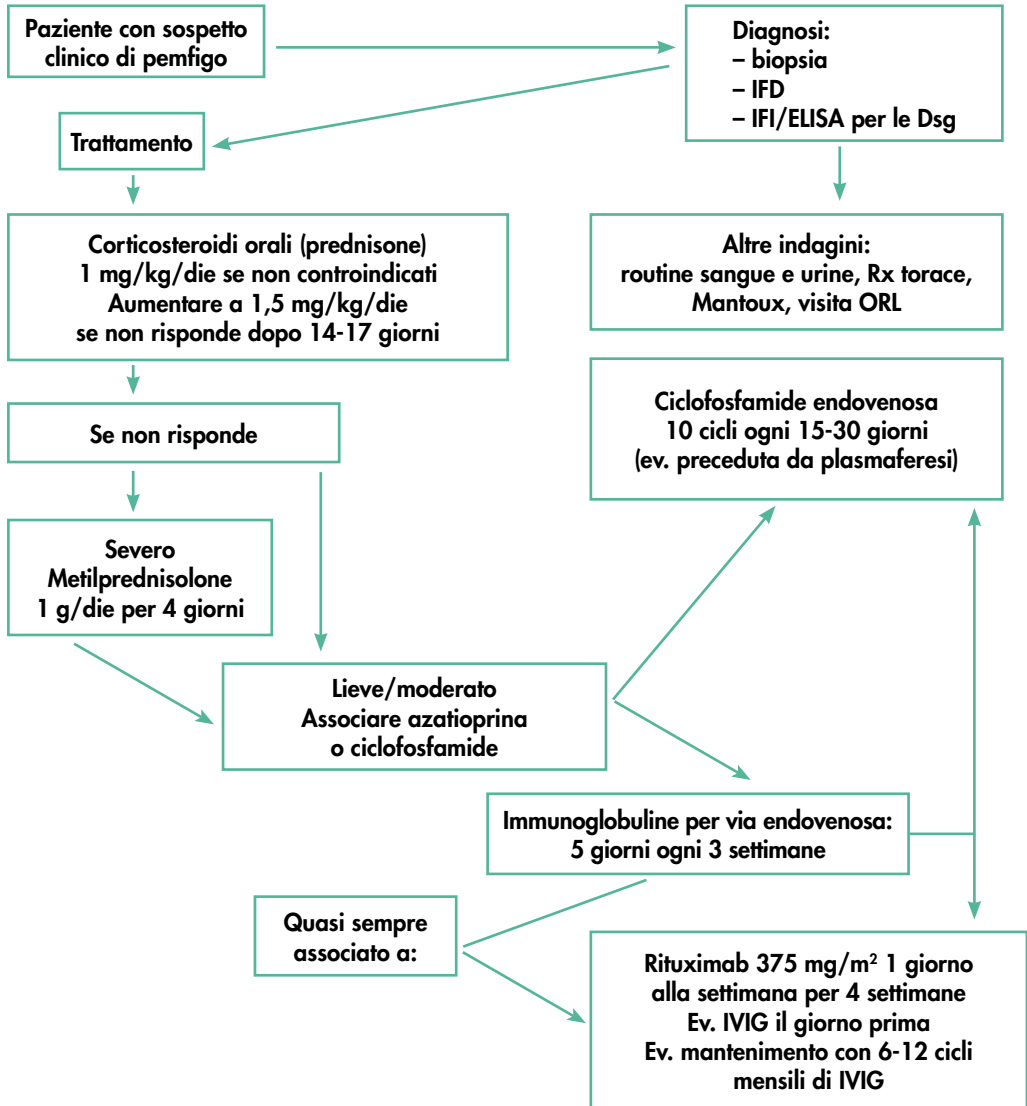
		FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI E LIVELLI DI EVIDENZA ⁶
Corticosteroidi sistemici	Terapia continuata	A; II-iii
	Terapia pulsata	C; IV
Terapie adiuvanti		
Immunosoppressori	Azatioprina	B; II-iii
	Ciclofosfamide	B; III
	Micofenolato mofetile	B; III
	Metotrexate	C; III
	Ciclosporina	C: I
	Clorambucil	C; IV
Antinfiammatori	Tetracicline o nicotinamide	C; IV
	Dapsone/sulfonamidi	C; IV
	Oro	B/C; III
	Idrossiclorochina	
Immunoglobuline endovenose		B; III
Plasmaferesi		C; I
Terapie biologiche		
	Rituximab	
	Etanercept, infliximab	
Terapie topiche	Corticosteroidi topici	
	Corticosteroidi intralesionali	
	Terapie immunosoppressive topiche	
	Nicotina topica	
Eliminazione degli agenti causali	Alcuni alimenti o farmaci	
Altre terapie	Piridostigmine	
	Fitoterapici	

Forza della raccomandazione: A: evidenze di buona qualità che supportano l'uso della procedura; B: evidenze di discreta qualità che supportano l'uso della procedura; C: evidenze in numero scarso e/o di modesta qualità che supportano l'uso della procedura; D: evidenze di discreta qualità che portano a sconsigliare l'uso della procedura; E: evidenze di discreta qualità che portano a sconsigliare l'uso della procedura.

Qualità delle evidenze: I: evidenze ottenute da almeno uno studio randomizzato controllato, con un disegno appropriato; II: evidenze ottenute da studi controllati non randomizzati, con un disegno appropriato; III: evidenze ottenute da studi di coorte o caso-controllo, con un disegno appropriato, preferibilmente multicentrici; IV: evidenze ottenute da casistiche multiple con o senza disegno interventistico. Risultati notevoli evidenziati in condizioni sperimentali non controllate; V: opinioni di esperti basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi o report di commissioni di esperti; VI: evidenze inadeguate a causa di problemi metodologici (ad esempio, dimensioni del campione, durata insufficiente del periodo di osservazione o dati controversi).

Da Harman et al. 2003, mod. ²¹

Algoritmo terapeutico nel pemfigo



PEMFIGOIDI

Definizione ed aspetti generali

I pemfigoidi sono un gruppo di malattie bollose autoimmuni organo-specifiche caratterizzate dalla presenza di anticorpi sierici diretti contro antigeni della giunzione dermo-epidermica (GDE) con diversa espressione clinica.

Classificazione

CLASSIFICAZIONE CLINICA	ANTICORPI E ANTIGENI SPECIFICI	CARATTERI ISTOLOGICI
Pemfigoide bolloso (PB)	IgG rivolte verso: BPAg1 (230 kD) emidesmosoma BPAg2 (180 kD) transmembrana ria	Bolla subepidermica (intragiuinzionale), infiltrato dermico misto (granulociti eosinofili e neutrofili, cellule linfomonocitarie, mastociti), varietà "cell rich" o "cell poor"
Pemfigoide bolloso della gravidanza (PBG)	IgG rivolte verso: BPAg2	I stadio: degenerazione vacuolare focale dei cheratinociti basali, spongiosi. Edema delle papille dermiche, infiltrato perivascolare con ricca componente eosinofila e linfo-monocitaria II-III stadio: vescicole o microbolle subepidermiche con forma a lacrima, ricche di eosinofili. Ricco infiltrato misto perivascolare e subgiunzionale
Pemfigoide delle mucose (PM)	IgG4 e IgA rivolte verso: BPAg1 BPAg2 laminina 5 (epilegrina) laminina 6 $\alpha 6\beta 4$ integrina	Bolla sottomucosa o sottoepidermica, infiltrato misto (linfomonociti, granulociti eosinofili e neutrofili). Nelle lesioni tardive l'infiltrato cellulare è modesto ed è presente una proliferazione di fibroblasti associata a una fibrosi lamellare
Dermatite a IgA lineari (DIgAL)	IgA rivolte verso: BPAg2 BPAg1 collagene VII (290 kD) LAD 1 (97 kD) LAD 285 (285 kD) altri antigeni scarsamente caratterizzati (fra 110 e 220 kD)	Bolla subepidermica associata ad infiltrato dermico peri-bollosa e sub-bollosa misto prevalentemente neutrofilico

Definizioni ed epidemiologia

Il *pemfigoide bolloso*²⁶ (PB) è la forma più frequente e si ritiene che la sua incidenza sia di circa 1:100.000 persone l'anno. Colpisce soggetti di età superiore a 60 anni, senza predilezione di sesso o di razza ha decorso cronico- recidivante e una prognosi relativamente benigna.

Il *pemfigoide bolloso della gravidanza*²⁷ (PBG) è raro (da 1:5.000 a 1:50.000 gravidanze) e "specifico" del 2-3° trimestre di gravidanza (raramente la prima) e del post-partum. Si

caratterizza per un polimorfismo clinico, un'evoluzione per fasi (papulo-pomfi > vescicole > bolle) ed una sintomatologia pruriginosa.

La *pemfigoide delle mucose*²⁸ (PM) è una forma rara (1:10⁶), che interessa principalmente le mucose, presentando una spiccata tendenza alla recidiva nelle sedi iniziali di comparsa delle lesioni ed evolvendo in un caratteristico esito cicatriziale.

La *dermatite a IgA lineari*²⁹ (DIgAL) è una forma rara a prognosi benigna, che si caratterizza per il riscontro alla GDE di un deposito lineare di IgA.

Eziopatogenesi

Il PB viene considerato una malattia immunologicamente mediata, determinata dalla combinazione di fattori genetici predisponenti (correlati ad alcuni aplotipi HLA) e ambientali scatenanti (radiazioni ionizzanti, raggi Roentgen, ustioni, fattori traumatici o irritativi esterni, farmaci). Nel caso del PBG la reazione allogenica avviene nei confronti di antigeni fetali e cross-reattivi con antigeni della lamina lucida della GDE. Nella DIgAL tra i fattori acquisiti, negli adulti è riportata l'associazione con l'uso di alcuni farmaci e con patologie neoplastiche mentre nei bambini l'incidenza di malattie infettive che precedono la comparsa della malattia.

Diagnosi²⁶⁻²⁹

Aspetti clinici

Il PB si caratterizza per la comparsa, in fase prodromica (della durata di giorni, settimane o mesi), di lesioni eritemato-edematose figurate, e/o chiazze a limiti indistinti di tipo eczematoso, intensamente pruriginose. La localizzazione elettiva è a livello della radice e della superficie flessoria degli arti, dei quadranti inferiori dell'addome. In seguito si osserva la graduale eruzione di bolle tese, di varie dimensioni a contenuto limpido, sieroso o siero-ematico, dalla cui rottura residuano erosioni a limiti netti poi coperte da croste siero-ematiche. Le erosioni non tendono ad allargarsi perifericamente e la riepitelizzazione è rapida con esiti ipercromici transitori. Raro l'interessamento delle mucose (< 30% dei casi): cavo orale > esofago > laringe > mucose genitali.

Le lesioni iniziali del PBG sono spesso rappresentate da elementi papulo-pomfoidi isolati o in placche, figurati, localizzati in regione ombelicale, sulle natiche, alla radice degli arti (I stadio) che poi si trasformano in vescicole tese a contenuto sieroso limpido o siero-emorragico (II stadio) e infine in bolle tese su cute eritematosa o aflegmasica, isolate o in grappoli (III stadio). Erosioni e croste, esiti iperpigmentati sono transitori. Le lesioni cutanee tendono poi a scomparire in un periodo variabile tra 4 e 60 settimane dal parto. Le mucose orale, vaginale, anale e congiuntivale sono interessate solo nel 20% dei casi.

Questa dermatosi in genere recidiva nelle gravidanze successive, nelle quali si manifesta più precocemente e con maggiore gravità. Il PBG non si accompagna a un aumento della morbilità materna o della mortalità fetale. Il 5% dei neonati può presentare lesioni transitorie, eritemato-pomfoidi figurate e solo raramente vescicolo-bollose.

Nel PM a livello oculare l'evoluzione delle lesioni erosive può determinare la formazione di striature fibrotiche sottoepiteliali. La sintomatologia soggettiva è caratterizzata da bruciore,

dolore, secchezza e fotofobia. L'interessamento delle altre mucose è meno frequente, ma può determinare gravi complicanze quali la stenosi laringea, esofagea e uretrale. L'interessamento cutaneo è più raro (30% circa dei casi) limitato a poche sedi circoscritte (volto, cuoio capelluto, aree genitali, estremità) con edema, eritema, piccole vescicolo-bolle, poi lesioni atrofico-cicatrizziali.

La DlgAL comprende due entità cliniche: la varietà del bambino, che presenta un picco di incidenza intorno ai 5 anni ed è autorisolutiva in oltre il 90% e la varietà dell'adulto, con due picchi di incidenza, attorno ai 25 ed ai 60 anni. Nel 25% dei casi, l'esordio è preceduto da infezioni respiratorie o intestinali. La presentazione clinica della DlgAL è variabile, in quanto può assomigliare alla dermatite erpetiforme (DE), al PB, al PM e all'epidermolisi bollosa acquisita (EBA). A volte la DlgAL si presenta invece con una morfologia più caratteristica: vescicolo-bolle a collana di perle disposte ad anello, intorno a un elemento bolloso centrale in risoluzione. Le lesioni vescicolo-bollose cutanee sono sempre accompagnate da eritema, edema e da un prurito di variabile intensità e sono distribuite simmetricamente alla superficie estensoria di arti, glutei, regioni periorificali e periano-genitali (soprattutto nei bambini). Le mucose sono coinvolte in due terzi circa dei casi, con una prevalente localizzazione al cavo orale e alle congiuntive e possibile evoluzione cicatriziale specie a livello delle mucose congiuntivali.

Criteria diagnostici

La diagnosi di pemfigoide sospettata sulla base dei reperti clinico-morfologici e dei risultati dell'*esame istologico*, che documentano l'assenza di fenomeni acantolitici e la presenza di una bolla subepidermica, viene attualmente posta in base ai risultati e alle ricerche immunologiche.

- *Immunofluorescenza (IF) diretta*: deposito lineare di Ig e C3 lungo la GDE; una particolare metodica immunologica ("salt split skin") documenta la fissazione degli autoanticorpi sul versante epidermico, dermico (20-35% dei casi di DlgAL), raramente su entrambi.
- *IF indiretta*: autoanticorpi circolanti contro specifici antigeni giunzionali.
- *ELISA*: autoanticorpi circolanti contro BPAg1 (230 kD) e BPAg2 (180 kD).
- *Microscopia elettronica*: precisa che la sede ultrastrutturale di formazione della bolla è a livello della lamina lucida; nel PM a livello della porzione più profonda della lamina lucida, a stretto contatto con la lamina densa; nella DlgAL a livello degli emodesmosomi e della parte inferiore della lamina lucida (*lamina lucida type*), nella regione immediatamente al di sotto della lamina densa (*dermal type*), oppure al di sopra e al di sotto della lamina densa (*immagine a specchio o mixed type*).

Diagnosi differenziale

- Pemfigo.
- Lupus eritematoso sistemico bolloso.
- Eritema polimorfo.
- Necrolisi epidermica tossica.
- Porfirie.
- EBA.

- Dermatosi specifiche della gravidanza (PBG).
- Dermatiti eczematose da contatto.
- Reazioni cutanee da farmaci.
- Sindrome di Stevens-Johnson.
- Lichen erosivo.

Terapia ^{26, 30-34}

Nel PB e PM circoscritto o lieve (estensione limitata, recente comparsa):

- corticosteroidi (CCS) topici potenti o molto potenti in monoterapia.

In PB e PM non responsivo alla terapia topica e in PB e PM diffuso moderato o grave:

- terapia d'attacco (per l'induzione della remissione clinica):
 - prednisolone 0,5 mg/kg/die (o altro CCS orale equivalente);
- terapia di mantenimento:
 - riduzione del 10-15% della dose del CCS orale ogni 2 settimane oppure
 - riduzione di 10 mg di prednisolone/settimana e successivamente di 5 mg/settimana quando la dose complessiva sia < 20 mg/die.

Farmaci di II linea (da soli in associazione con CCS):

- se controindicazioni all'uso dei CCS
- allo scopo di ridurre la dose dei CCS (*steroid-sparing*)
- in presenza di effetti collaterali da CCS
- quando la riduzione del dosaggio dei CCS si associa a recidiva

1. Tetraciclina/nicotinamide:

- doxiciclina 100 mg (2 cpr/die) oppure
- tetraciclina 250 mg (4 cpr/die)
+ nicotinamide 250 mg (2 cpr/die)
- 2. Diaminodifenilsulfone (DDS): 0,5-1 mg/kg/die
- 3. Sulfapiridina: 500-3000 mg/die.

PB

Per ridurre gli effetti collaterali, ai CCS sistemici possono essere associati altri agenti immunosoppressori (come l'azatioprina e il micofenolato mofetile) ¹⁸. Solo nei casi particolarmente gravi e resistenti ai precedenti trattamenti possono essere utilizzate le IVIG o il rituximab (vedi Pemfigo).

PBG

Nel PBG il trattamento con CCS topici e antistaminici di solito risulta insufficiente. Pertanto, la terapia di elezione è rappresentata dall'impiego di CCS sistemici (0,5 mg/kg/die come dose iniziale, da ridurre gradualmente con il miglioramento del quadro clinico).

PM

Nel PM si utilizzano anche gli inibitori topici della calcineurina; nelle forme particolarmente severe i CCS sistemici devono essere usati a dosaggi più elevati, in associazione ad altri immunosoppressori e/o IVIG.

DlgAL

Al momento non sono presenti studi controllati randomizzati sulla terapia della DlgAL. Il farmaco maggiormente utilizzato in monoterapia è il DDS, che determina una risposta rapida (24-48 ore) e completa. Il farmaco va inizialmente somministrato a basse dosi (0,5 mg/kg/die), che possono essere gradualmente incrementate in base alla risposta del paziente fino ad un dosaggio massimo di 2,5-3 mg/kg/die. Talora è necessario aggiungere una bassa dose di CCS sistemici, per mantenere nel tempo i risultati ottenuti con il DDS. Altri farmaci utilizzabili in caso di intolleranza al dapsone sono rappresentati dalla colchicina e dalle tetracicline. Nelle forme infantili è stato impiegato con successo un trattamento con eritromicina, oppure con dicloxacina o flucloxacina.

EPIDERMOLISI BOLLOSA ACQUISITA

L'EBA è una rara dermatosi bollosa cronica, non ereditaria, con incidenza di 1 caso ogni milione di individui, che compare abitualmente in soggetti anziani o giovani adulti e si caratterizza sia per la specifica sede ultrastrutturale di formazione della bolla, immediatamente al di sotto della lamina densa, sia per la specificità antigenica degli anticorpi circolanti, rivolti contro il collagene VII.

Il protocollo diagnostico per l'EBA si basa su elementi clinici, istopatologici e immunopatologici.

Diagnosi ³⁵

Clinica

L'EBA può presentarsi con diverse espressioni cliniche. La *varietà classica* si caratterizza per la comparsa di bolle o di vescicolo-bolle tese, su fondo non eritematoso, a localizzazione acrale. Le bolle tese, a contenuto sieroso limpido, spesso raggruppate, possono insorgere spontaneamente o, più frequentemente, in seguito a microtraumi su una cute che si presenta estremamente fragile. In seguito alla rottura del tetto della bolla si formano erosioni, che vanno poi incontro a esiti atrofico-cicatriziali e alla formazione di milia. L'interessamento mucoso è presente in circa il 50% dei pazienti e può essere di modesta entità o molto esteso e grave, con interessamento delle mucose orali, congiuntivali, genitali, esofagee e laringee. Nei casi più gravi l'evoluzione cicatriziale di queste lesioni bollose può portare, specie a livello oculare, a sinechie e cecità. Varianti più rare sono rappresentate dalla *PB-like*, dalla *PC-like*, dalle forme a *tipo pemfigoide di Brusting-Perry* e a *tipo DlgAL*.

Istopatologia

L'esame istopatologico della cute lesionale documenta una bolla sottoepidermica con un infiltrato dermico superficiale di grado variabile, composto soprattutto da granulociti neutrofili ed eosinofili e linfo-monociti.

Immunopatologia

Il "gold standard" per la diagnosi di EBA è il ritrovamento di autoanticorpi IgG rivolti contro il collagene VII. Tali anticorpi possono essere riscontrati nel siero dei pazienti mediante le metodiche di IF indiretta, immunoblotting od ELISA, oppure in vivo mediante l'immunomicroscopia elettronica con fissazione elettiva nella zona "sublamina densa".

Diagnosi differenziale

- Pemfigoidi.
- PVC.
- Porfiria cutanea.
- Pseudoporfiria.
- Sindrome di Stevens-Johnson.

Terapia ^{35, 36}

L'EBA, soprattutto nella forma classica, risponde poco ai classici trattamenti immunosoppressivi. In assenza di studi controllati, vengono impiegati con risultati variabili la colchicina (1 mg/die), il DDS (100-300 mg/die), il prednisone (1 mg/kg/die), la ciclosporina A (5-6 mg/kg/die), le IVIG (3 g/kg in 5 successive somministrazioni giornaliere), o rituximab.

DERMATITE ERPETIFORME (DE)

Definizione ³⁷

La DE è una rara malattia infiammatoria che colpisce soprattutto il bambino e il giovane adulto (pur potendo manifestarsi a qualunque età), caratterizzata sul piano clinico da polimorfismo eruttivo (eritema, pomfi, vescicole, bolle, papule, prurito) ed evolutivo. La DE viene attualmente considerata come la specifica espressione fenotipica cutanea di una enteropatia digiunale glutine-sensibile di lieve o media gravità, del tutto sovrapponibile alla malattia celiaca (MC).

Etiopatogenesi

La DE, come la MC, è determinata dall'interazione di fattori genetici predisponenti (aplotipi HLA DQ2 e DQ8 combinazioni alleliche DQA1*0501 e DQB1*02 o DQa1*03 e DQB1*0302) e ambientali scatenanti (glutine).

Protocollo diagnostico per la DE ³⁷⁻⁴⁰

I criteri diagnostici per la DE si distinguono in criteri di I e di II livello.

A. Criteri diagnostici I livello

- Clinica.
- Istologia.
- IF diretta.
- Sierologia (anticorpi anti-tTG)*.

* EmA come test di conferma da eseguirsi in centri di riferimento nei casi dubbi; AGA e AGA tipo II da ricercarsi solo nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Clinica

La DE si caratterizza per la comparsa diffusa ed eruttiva di elementi figurati eritemato-pom-foidi, vescicole e piccole bolle a disposizione in grappoli. La sintomatologia pruriginosa è intensa e spesso associata a lesioni da grattamento. Le sedi elettive comprendono la superficie estensoria degli arti, gomiti, spalle, radici degli arti, regione sacrale, glutea e il volto. Il decorso è cronico-ricidivante. L'interessamento delle mucose è raro (5-10%) e prevalentemente limitato al cavo orale.

La DE è correlata ad un quadro di enteropatia digiunale glutine-sensibile abitualmente asintomatica nell'adulto, ma che nel bambino può accompagnarsi a dolori addominali, diarrea cronica, diminuita crescita ponderale e staturale, anemia sideropenica.

Diagnosi differenziale

- In età infantile:
 - dermatite atopica;
 - scabbia;
 - orticaria papulosa.
- Nell'adulto:
 - eczema;
 - DlgAL;
 - eritema polimorfo.

Istopatologia

Da eseguirsi in *cute lesionale* mostra un distacco dermo-epidermico associato a microascessi di granulociti neutrofili e fibrina all'apice delle papille dermiche. Tali alterazioni possono essere considerate evocative di DE, ma non diagnostiche.

Immunofluorescenza diretta

Da eseguirsi in *cute sana perilesionale*. Il riscontro di depositi granulari di IgA a livello della GDE documentabili nella cute sana perilesionale mediante la tecnica dell'IF diretta rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di DE.

Sierologia

I test sierologici attualmente impiegati di routine nella diagnostica sierologica sono gli anticorpi *anti-transglutaminasi tissutale-TG2- (anti-tTG)* ed anti-endomisio (EmA), entrambi appartenenti alla classe IgA. Gli anti-tTG e gli EmA rappresentano nei pazienti MC/DE un valido

indicatore dell'entità del danno intestinale e dell'aderenza alla dieta. La ricerca degli anticorpi *antireticolina* (pattern R1) ed *antigliadina* (AGA) non deve più essere eseguita di routine in quanto questi test hanno una predittività diagnostica nettamente inferiore. Recentemente, un nuovo test, rappresentato dalla ricerca degli anticorpi *anti-peptidi deamidati di gliadina* (DGP-AGA) si è dimostrato di grande utilità per identificare i pazienti con MC/DE soprattutto per la diagnosi precoce della MC nel bambino < 2 anni, in cui gli anti-tTG possono risultare negativi. Di recente è stata dimostrata nei pazienti con DE/MC anche la presenza di anticorpi *anti-transglutaminasi epidermica* (TG3 o TGe) con una prevalenza nettamente inferiore nel bambino. La diagnosi di DE sospettata sulla base dei reperti clinico-morfologici e dei risultati dell'esame istologico viene posta in base alla ricerca in IF diretta dei depositi granulari di IgA (da considerarsi sicuramente al momento il "gold standard" diagnostico) e la ricerca sierologica, basata sulla ricerca degli anti-tTG di classe IgA come test elettivo, non trascurando gli EmA IgA (o i DGP-AGA di classe IgG soprattutto nei bambini al di sotto di 2 anni) come test di conferma in caso di positività per anti-tTG IgA, e, come possibile opzione futura, gli anti-TG3 (transglutaminasi epidermica) non ancora disponibili di routine. Nei casi di diagnosi dubbia è necessario ricorrere agli esami di II livello ossia alla *biopsia intestinale* e al *dosaggio degli aptotipi HLA*.

B. Criteri diagnostici di II livello

Da tempo si discute se la *biopsia intestinale* sia un esame indispensabile nel percorso diagnostico della DE. Al momento attuale questo accertamento viene ancora eseguito nella maggior parte dei pazienti con sospetto diagnostico o con diagnosi già accertata di DE. Peraltro le linee guida del *National Institute of Health* (NIH) hanno chiaramente stabilito già dal 2005 che, nei pazienti con diagnosi documentata di DE in base ai criteri sopra esposti, tale procedura invasiva non è indispensabile⁴⁰. Infatti, dal momento che la DE può essere considerata a tutti gli effetti l'espressione cutanea della MC, una diagnosi sicura di DE dovrebbe già essere presa come prova inconfutabile della presenza concomitante di un danno intestinale glutine-dipendente più o meno severo e come tale reversibile, come le lesioni cutanee, con la dieta aglutinata.

Reperti istopatologici intestinali: enteropatia digiunale, confermata mediante endoscopia duodeno-digiunale con prelievo biotico (appiattimento dei villi, infiltrazione di linfociti e plasmacellule nella lamina propria, presenza di linfociti intra-epiteliali, allungamento delle cripte).

Reperti immunopatologici intestinali: documento depositi granulari di IgA alla giunzione tra epitelio e sottomucosa nel digiuno.

Un altro esame di secondo livello è rappresentato dal *test genetico* che è in grado di escludere il sospetto di DE in caso di assenza dell'HLA-DQ2 (DQA1*05, DQB1*02) e dell'HLA-DQ8 (DQB1*0302) (valore predittivo negativo assoluto). Il riscontro dell'HLA-DQ2 e -DQ8 non ha di per sé significato diagnostico, ma associato al riscontro di depositi granulari di IgA ed alla positività di anti-tTG IgA è un ulteriore elemento che supporta l'iter diagnostico.

Terapia^{41,42}

Dieta priva di glutine

La dieta priva di glutine rappresenta la terapia di elezione della DE e della MC essendo in grado di risolvere la sintomatologia gastro-intestinale in circa tre mesi e il quadro cutaneo in

approssimativamente in 6-12 mesi. In attesa che la dieta priva di glutine porti a risoluzione le manifestazioni cutanee può essere utilizzata una *terapia topica* con corticosteroidi ad elevata potenza insieme ad *antistaminici* per via sistemica. Il *dapsone (DDS)*, ritenuto il farmaco di elezione per la DE, è oramai abbandonato per il trattamento di questa patologia data la sua potenziale tossicità (anemia emolitica, metaemoglobinemia, sindrome di Stevens-Johnson, fotosensibilità, problemi neurologici, depressione, cefalea, insufficienza renale, ipotiroidismo, disturbi gastrointestinali) e gli ottimi risultati raggiunti nel tempo dalla dieta aglutinata. Tuttavia per brevi periodi di tempo questo farmaco (peraltro non in commercio in Italia) può essere utilizzato alla dose di 0,5 mg/kg/die.

Monitoraggio ³⁷

Gli scopi principali del monitoraggio sono i seguenti:

- verifica dell'aderenza alla dieta;
- sviluppo di patologia autoimmune associata nonostante la dieta priva di glutine;
- alterazioni metaboliche (dislipidemia, steatoepatite non alcolica);
- possibile sviluppo di complicanze neoplastiche (linfoma) e non (MC refrattaria, digiuno-ileite ulcerativa, sprue collagenosica) in particolare nei casi diagnosticati in età avanzata.

I controlli raccomandati per tutti i pazienti con DE sono riassunti come segue:

- visita medica con intervista dietetica presso centro specialistico;
- esami biumorali (assorbimento, per es. test dello xilosio; emocromo; ferritina, ...);
- marker immunologici e di autoimmunità (tTGA IgA, TSH, anti-TPO, anti-tireoglobulina).

Motivazione: valutazione della funzione assorbente intestinale, della compliance alla dieta priva di glutine e dello sviluppo di tiroidite autoimmune.

Si suggerisce di eseguire un primo controllo a 6 mesi dalla diagnosi ed i successivi ogni 1-2 anni.

Bibliografia

- ¹ Kitajima Y. *Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus*. Arch Dermatol Res 2003;295(Suppl 1):S17-23 [Review].
- ² Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, et al. *Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;38:382-7 [Studio epidemiologico].
- ³ Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, et al. *Pemphigus: analysis of 1209 cases*. Int J Dermatol 2005;44:470-6 [Studio prospettico osservazionale].
- ⁴ Tron F, Gilbert D, Mouquet H, et al. *Genetic factors in pemphigus*. J Autoimmun 2005;24:319-28 [Review].
- ⁵ Quintero Ribeiro AM, Friedman H, Campbell C. *The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasilia-Brazil. Epidemiological and clinical considerations*. Int J Dermatol 2005;44:293-6 [Studio epidemiologico].
- ⁶ Griffiths CE. *The British Association of Dermatologists guidelines for the management of skin disease*. Br J Dermatol 1999;141:396-7 [Linee Guida].

- 7 Bystryjn JC. *Adjuvant therapy of pemphigus*. Arch Dermatol 1984;120:941-51 [Review].
- 8 Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. *Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids*. Arch Dermatol 1976;112:962-70 [Studio retrospettivo].
- 9 Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. *Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study*. Int J Dermatol 1990;29:363-7 [Studio randomizzato controllato in aperto].
- 10 Werth VP. *Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids*. Arch Dermatol 1996;132:1435-9 [Studio retrospettivo comparativo].
- 11 Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG, et al. *Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial*. Arch Dermatol 2006;143:570-6 [Studio randomizzato controllato].
- 12 Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, et al. *Manejo practico de las enfermedades ampollas autoinmunes mas frecuentes*. Actas Dermosifiliogr 2008;99:441-55 [Review e raccolta dati di un sondaggio rivolto a dermatologi].
- 13 Rose E, Wever S, Zilliken D, et al. *Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study*. J Dtsch Dermatol Ges 2005;3:200-6 [Studio randomizzato controllato in aperto].
- 14 Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, et al. *Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris*. Arch Dermatol 2007;57:622-8 [Studio randomizzato controllato in aperto].
- 15 Beisert S, Werfel T, Frieling U, et al. *A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus*. Arch Dermatol 2006;142:1447-54 [Studio randomizzato controllato in aperto].
- 16 Sethy PK, Khandpur S, Sharma VK. *Randomized open comparative trial of dexamethasone-cyclophosphamide pulse and daily oral cyclophosphamide versus cyclophosphamide pulse and daily oral prednisolone in pemphigus vulgaris*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:476-82 [Studio randomizzato controllato in aperto].
- 17 Ahmed AR, Dahl MV. *Statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases*. Arch Dermatol 2003;139:1051-9 [Review e Consensus Report].
- 18 Enk A; European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. *Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology*. Eur J Dermatol 2009;19:90-8 [Linee Guida].
- 19 Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al.; Pemphigus Study Group. *A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus*. J Am Acad Dermatol 2009;60:595-603 [Studio randomizzato controllato].
- 20 Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. *Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris*. J Am Acad Dermatol 1996;34:645-52 [Studio retrospettivo].
- 21 Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. *Guidelines for the management of pemphigus vulgaris*. Br J Dermatol 2003;149:926-37 [Linee Guida].
- 22 Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. *Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases*. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:366-73 [Linee Guida].
- 23 Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, et al. *Multicenter randomised placebo-controlled clinical trial*

- of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris*. Arch Dermatol 2008;144:25-34 [Studio randomizzato controllato].
- 24 Zillikens D, Derfler K, Eming R, et al. *Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases*. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:881-7 [Linee Guida].
- 25 Shetty A, Marcum CB, Glass LF, Carter JD. *Successful treatment of pemphigus vulgaris with etanercept in four patients*. J Drugs Dermatol 2009;8:940-3 [Case Reports].
- 26 Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, et al.; British Association of Dermatologists. *Guidelines for the management of bullous pemphigoid*. Br J Dermatol 2002;147:214-21 [Linee Guida].
- 27 Semkova K, Black M. *Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:138-44 [Review].
- 28 Daniel E, Thorne JE. *Recent advances in mucous membrane pemphigoid*. Curr Opin Ophthalmol 2008;19:292-7 [Review].
- 29 Antiga E, Torchia D, Caproni M, et al. *Linear immunoglobulin A bullous dermatosis*. Exp Rev Dermatol 2009;4:495-508 [Review].
- 30 Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, et al. *Interventions for bullous pemphigoid*. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD002292 [Review].
- 31 Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al.; Bullous Diseases French Study Group. *A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid*. N Engl J Med 2002;346:321-7 [Studio randomizzato controllato].
- 32 Marzano AV, Dassoni F, Caputo R. *Treatment of refractory blistering autoimmune diseases with mycophenolic acid*. J Dermatolog Treat 2006;17:370-6 [Studio clinico non randomizzato].
- 33 Neff AG, Turner M, Mutasim DF. *Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid*. Ther Clin Risk Manag 2008;4:617-26 [Review].
- 34 Egan CA, Zone JJ. *Linear IgA bullous dermatosis*. Int J Dermatol 1999;38:818-27 [Review].
- 35 Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE. *Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations*. Int J Dermatol 2009;48:227-35 [Review].
- 36 Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, et al. *Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita*. Cochrane Database Syst Rev 2003;1:CD004056 [Review].
- 37 Fabbri P, Caproni M. *Dermatitis herpetiformis*. Orphanet Enciclopedia 2005, pp. 1-4 [Review].
- 38 Caproni M, Antiga E, Melani L, et al.; Italian Group for Cutaneous Immunopathology. *Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:633-8 [Linee Guida].
- 39 Caproni M, Cardinali C, Renzi D, et al. *Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis*. Br J Dermatol 2001;144:196-7 [Studio clinico].
- 40 National Institutes of Health. *Consensus development conference statement on celiac disease, June 28-30, 2004*. Gastroenterology 2005;128:S1-9 [Consensus Report].
- 41 Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, et al. *25' years experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis*. Br J Dermatol 1994; 131:541-5 [Studio clinico].
- 42 Kagnoff MF. *AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Treatment of Celiac disease*. Gastroenterology 2006;131:1977-80 [Position Paper].

Laser in Dermatologia: generalità ed applicazioni

P. Campolmi, G. Cannarozzo, P.L. Bencini, G.F. Zagni,
I. Gersetich, N. Zerbinati, P. Bonan, N. Cameli, G. Scarcella,
S. Curatolo, T. Lotti

La parola LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) indica uno strumento in grado di emettere un raggio luminoso dalle caratteristiche peculiari. Infatti la sua luce è monocromatica (della stessa lunghezza d'onda), coerente (le onde luminose viaggiano in fase sia spaziale che temporale), collimata (è emessa in modo parallelo e non tende alla divergenza) ¹. Un sistema che realizzi questa emissione di luce comprende necessariamente:

1. *una sorgente di potenza* in grado di eccitare gli atomi del principio attivo a produrre fotoni;
2. *il principio o mezzo attivo*, costituito da una sostanza solida (es. alessandrite), liquida (es. rodamina) o gassosa (es. CO₂) che rappresenta la sorgente dei fotoni;
3. *una cavità ottica o di risonanza* (all'interno della quale è posto il mezzo attivo), caratterizzata da particolari specchi posti alle estremità. Tali specchi fanno in modo che i fotoni liberati, rimbalzando avanti ed indietro, stimolino a loro volta altri atomi a liberare altri fotoni.

Questo processo di produzione fotonica si sviluppa in progressione logaritmica, e ha come risultato la produzione di una enorme quantità di energia luminosa in un tempo molto breve. I laser vengono distinti in strumenti ad emissione continua, pseudocontinua e pulsata. L'emissione pulsata interessa in modo particolare il capitolo delle applicazioni estetiche. I laser pulsati emettono l'energia luminosa sotto forma di impulsi separati tra loro da un lungo intervallo. Questa ultima categoria di apparecchiature viene distinta a sua volta in laser ad impulso lungo (come i *flash-pumped pulsed dye laser* o i laser pulsati per epilazione) se la durata è nell'ordine dei microsecondi o millisecondi, e laser ad impulso breve se l'emissione di luce dura nanosecondi. Questi ultimi strumenti vengono anche denominati laser Q-switched e sono caratterizzati da potenze di picco elevatissime (megawatt). Le interazioni laser-tessuto dipendono essenzialmente dai seguenti parametri: lunghezza d'onda, durata dell'impulso,

potenza erogata, diametro dello spot e caratteristiche ottiche del tessuto da irraggiare. La lunghezza d'onda della luce laser è senza dubbio il parametro più importante ². Infatti determinate lunghezze d'onda luminose vengono assorbite in maniera selettiva da molecole presenti nella cute e definite target o cromofori (acqua, melanina, emoglobina, particelle di inchiostro). Tale assorbimento genera nel target molto calore per conversione dell'energia luminosa in energia termica ed è in grado di determinare una distruzione selettiva delle molecole bersaglio (teoria della fototermodisi selettiva) danneggiando in modo ridotto le strutture tissutali adiacenti. La capacità distruttiva di un laser dipende anche dalla durata dell'impulso che è in grado di emettere ³. Infatti la struttura biologica, una volta riscaldata, impiega un determinato tempo a raffreddarsi cedendo calore, così questo effetto di distruzione selettiva può essere ottenuto solo se la durata dell'impulso laser è più breve del *tempo di rilasciamento termico* (TRT), cioè del tempo che una struttura biologica impiega a perdere il 50% del suo calore. Infatti in caso contrario il secondo impulso luminoso incrementerebbe ulteriormente la temperatura, determinando, per conduzione termica, una carbonizzazione dei tessuti circostanti, con cicatrici e discromie permanenti. Anche la conoscenza dei concetti fisici di potenza, densità di potenza, energia e fluenza è utile per l'utilizzo pratico dei laser ⁴. Semplificando possiamo definire come:

- *potenza*: il numero di fotoni prodotti dall'apparecchio nell'unità di tempo. Si esprime in Watt;
- *densità di potenza*: la quantità di fotoni rilasciati per unità di area di tessuto irradiato dal fascio laser. Si esprime in Watt/cm² e si ottiene dividendo la potenza di emissione dell'impulso laser per il diametro del fascio luminoso (spot);
- *energia*: il numero di fotoni prodotti per il tempo effettivo di emissione dell'impulso. Si esprime in Joule (Watt/cm²/sec);
- *fluenza o densità di energia*: la distribuzione dei fotoni prodotti per il tempo di emissione dell'impulso sull'area della pelle irraggiata dal fascio laser (cioè la loro concentrazione nell'area cutanea irraggiata da ogni singolo spot luminoso). Si esprime in Joule/cm² e si calcola dividendo l'energia prodotta dall'impulso per il diametro dello spot ^{5,6}.

Per il trattamento di patologie ed inestetismi oggi abbiamo a disposizione:

LASER CHIRURGICI ABLATIVI E FRAZIONALI MICROABLATIVI (LONTANO INFRAROSSO) ^{2,7-11}

L'acqua rappresenta il principale componente della cute (circa il 77% del suo volume) e perciò riveste un ruolo fondamentale nell'interazione laser-tessuto. I laser CO₂ (10.600 nm) ed Er:YAG (2.940 nm) emettono nello spettro del lontano infrarosso dove, rispetto alla penetrazione, prevale l'assorbimento della radiazione da parte delle molecole di acqua. L'obiettivo principale nell'impiego di un laser chirurgico in regime pulsato o continuo è quello di ottenere un'ablazione con un danno termico minimo. Le possibili applicazioni dei laser chirurgici vanno dai trattamenti di resurfacing alla vaporizzazione di numerose lesioni dermatologiche benigne. Una recente ed interessante applicazione di questi laser è la fototermodisi frazionata. Questa tecnica determina una serie di danni termici microscopici a diverse profondità, minimamente ablativi (resurfacing microablativo). La scansione frazionata crea punti di pe-

netrazione nel tessuto, separati da tratti di cute integra. Si formano in tal modo delle colonne termiche che diffondono calore alle zone circostanti provocando shrinkage immediato e denaturazione del collagene con successiva neocollagenogenesi.

LASER NON ABLATIVI E FRAZIONALI NON ABLATIVI (VICINO E MEDIO INFRAROSSO) ¹²⁻¹⁴

Le lunghezze d'onda del vicino e medio infrarosso (Nd:Yag 1320 nm, Nd:Yap 1340 nm, Nd:Yag 1064 L.P., Erbium Glass 1550 nm, Diodo 1450 nm, Infrarosso 750-1800 nm) sono utili per la tecnica del resurfacing non ablativo. Questi sistemi sono in grado di modificare la struttura dermica con attivazione fibroblastica, produzione di elastina, sostanza extracellulare, collagene e liberazione di fattori angiogenetici responsabili di una migliore perfusione dermica. In virtù di questi cambiamenti la cute trattata assume un aspetto compatto e più tonico con migliore plasticità e levigatezza clinicamente apprezzabili. Gli effetti collaterali del trattamento sono modesti e transitori.

LASER VASCOLARI ^{2, 15, 16}

Negli ultimi anni per il trattamento delle lesioni vascolari, sono stati realizzati numerosi sistemi laser con differenti modelli che variano a seconda della sorgente utilizzata (Dye laser 585-595 nm, Nd:Yag 1064 nm, KTP 532 nm, Diodo 810, 940 nm). L'ossiemoglobina è il principale cromoforo per queste lunghezze d'onda, e pertanto l'energia assorbita determina un danno termico mirato alle strutture vascolari. La possibilità di programmare il tipo di trattamento (scelta della sorgente, durata dell'impulso, fluenza, diametro dello spot) in relazione al colore, al calibro ed alla emodinamica della dilatazione vascolare è essenziale per ottenere un efficace trattamento di anomalie vascolari (malformazioni vascolari e teleangectasie) e ridurre al minimo il rischio di esiti cicatriziali indesiderati. Alcuni laser vascolari (Dye laser 585-595 nm, Nd:Yag 1064 nm, sono utilizzati anche per trattamenti non convenzionali (lesioni virali, cicatrici ipertrofiche vascolarizzate, cheloidi, ecc.).

LASER PER LE LESIONI PIGMENTARIE BENIGNE E TATUAGGI ^{1, 2, 17}

I principali cromofori delle iperpigmentazioni sono costituiti dalla melanina, contenuta nei melanosomi, e dalla emosiderina. Questi target date le loro piccole dimensioni hanno un TRT molto breve, nell'ordine dei nanosecondi. Per tale motivo i laser migliori per trattare con efficacia queste lesioni iperpigmentate sono i Q-switched laser che emettono impulsi di durata brevissima (nanosecondi) con potenze di picco nell'ordine dei megawatt. La scelta della lunghezza d'onda (guidata naturalmente dall'affinità per i cromofori suddetti) varia in rapporto alla localizzazione più o meno superficiale del pigmento. Come per le lesioni pigmentarie benigne i sistemi laser ad impulso corto (Q-switched laser) rappresentano la soluzione più idonea nel trattamento dei tatuaggi, grazie alla loro capacità di interagire

preferenzialmente con le strutture tissutali dermiche contenenti il pigmento esogeno. I colori più usati nei tatuaggi sono il nero, il blu, il verde ed il rosso. L'esatta conoscenza delle capacità di assorbimento da parte di questi pigmenti nei confronti delle varie lunghezze d'onda è necessaria per la scelta della sorgente. Il trattamento dei tatuaggi comprende sempre un numero variabile di sedute.

LASER PER EPILAZIONE ¹⁸⁻²²

Le sorgenti usate per l'epilazione sono: Nd:Yag (1064 nm), Alessandrite (755 nm), Diodo (810 nm), e Rubino (694 nm). Il target per l'epilazione è rappresentato dall'eumelanina che è concentrata nel fusto, nel follicolo pilifero, nella papilla dermica e nel "bulge". Per una corretta laser-epilazione si deve tenere conto delle caratteristiche anatomiche e biologiche del pelo. La tecnica prevede la rasatura dell'area da trattare, l'uso di un valido sistema di raffreddamento per ridurre il dolore durante l'applicazione ed il rischio di danni indesiderati, la scelta di parametri operativi in relazione al fototipo ed alla sede anatomica. Secondo le sedi trattate l'intervallo fra le sedute è compreso fra i venti ed i quaranta giorni.

LUCE PULSATA (LUCE POLICROMATICA NON LASER) ²²⁻²⁷

I sistemi non coerenti di luce pulsata ad alta intensità (IPL) emettono in un ampio spettro con lunghezze d'onda comprese tra 500 e 1200 nm. Si tratta di una luce ad alta energia non selettiva, non coerente e non collimata, con fluenze comprese fra 3 a 40 J/cm² e durata dell'impulso che può variare da 10 a 340 msec con impulsi singoli, doppi o tripli e pause tra un impulso e l'altro estremamente variabili (2-100 msec). Con l'aiuto di filtri idonei che escludono le lunghezze d'onda meno utili è possibile colpire con una certa selettività cromofori cutanei importanti come l'emoglobina e la melanina ed allargare il ventaglio delle indicazioni (trattamento di epilazione, ipercromie superficiali ed alcune lesioni vascolari come la rosacea e la peccilodermia).

Applicazioni dermatologiche di sorgenti luminose (laser e/o luce pulsata)

PATOLOGIA	SORGENTE DI PRIMA SCELTA *	SORGENTE DI SECONDA SCELTA **	SORGENTE DI TERZA SCELTA *** °
Tumori epidermici benigni			
Cheratosi seborroiche	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Cheratosi follicolare inversa	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Nevo epidermico verrucoso	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Nevo sebaceo	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Tumori pilari e sebacei benigni			
Milio volto	CO ₂ 10600 nm		
Piccole cisti sebacee superficiali	CO ₂ 10600 nm		

(continua)

(segue)

Tricoepitelioma	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Adenoma sebaceo	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Tumori benigni delle ghiandole eccrine			
Siringoma	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Lesioni virali			
Verruche volgari Verruche periungueali	CO ₂ 10600 nm Erbium:Yag 2940 nm	Dye 585-595 nm Nd:Yag 1064 nm	
Verruche plantari	CO ₂ 10600 nm Erbium:Yag 2940 nm	Dye 585-595 nm Nd:Yag 1064 nm	
Verruche piane	CO ₂ 10600 nm Erbium:Yag 2940 nm	Dye 585-595 nm	
Verruche filiformi	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Condilomi acuminati	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	Dye 585-595 nm
Papilloma squamoso cavo orale	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Ipertrofie dermiche			
Fibroma pendulo	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Neurofibromi	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Cicatrici			
Cicatrici post-acneiche (rolling, box-car, icepick) Cicatrici post-varicella	CO ₂ 10600 nm abl. Erbium:Yag 2940 nm abl.	Sistemi frazionali microablativi: CO ₂ 10600 nm frazionale-microablat. Erbium:Yag 2940 nm frazionale-microablat. Erbium:Yag 2790 nm frazionale-microablat.	Sistemi frazionali non ablativi: Nd:Yag 1320 nm Nd:Yag 1340 nm Nd:Yag 1064 nm L.P. Erbium Glass 1550 nm Diodo 1450 nm Infrarosso 750-1800 nm Luce pulsata
Cicatrici ipertrofiche vascolarizzate	Dye 585-595 nm (I step) Sistemi frazionali microablativi (II step)	Nd:Yag 1064 nm (I step) Sistemi frazionali non ablativi (II step)	
Cicatrici ipertrofiche	CO ₂ 10600 nm abl. Erbium:Yag 2940 nm abl.	Sistemi frazionali microablativi. Sistemi frazionali non ablativi	
Cheloidi recente formazione	Dye 585-595 nm	Nd:Yag 1064 nm	
Accumuli lipidici			
Xantelasma	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Dermatosi facciali			
Rinofima (var.ghiandolare)	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Rinofima (var.teleangectasica)	Dye 585-595 nm (I step) CO ₂ 10600 nm (II step)		
Otofima-Mentofima	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Fotoringiovanimento			

(continua)

(segue)

Fotoringiovanimento volto: (rughe profonde)	CO ₂ 10600 nm abl. Erbium:Yag 2940 nm abl.	Sistemi frazionali micro- ablativi	Sistemi frazionali non ablativi
Fotoringiovanimento volto: (rughe fini, texture, diam. pori, colore cute, macchie superficiali)	Sistemi frazionali micro- ablativi. Sistemi frazionali non ablativi	CO ₂ 10600 nm abl. Erbium:Yag 2940 nm abl.	Luce pulsata
Lesioni vascolari			
Fibroangioma	Dye 585-595 nm (I step) CO ₂ 10600 nm (II step)	Nd:Yag 1064 (I step) CO ₂ 10600 (II step)	
Angiocheratoma	Dye 585-595 nm	Nd:Yag 1064 nm	CO ₂ 10600 nm
Laghi venosi labbra	Nd:Yag 1064 nm	Dye 585-595 nm	
Rosacea volto (eritrosi stabile)	Dye 585-595 nm	Luce pulsata	Nd:Yag 1064 nm KTP 532 nm
Teleangectasie (volto)	Nd:Yag 1064 nm Dye 585-595 nm	KTP 532 nm Luce pulsata	Diodo 810-940 nm
Teleangectasie superficiali (arti inferiori)	Nd:Yag 1064	Diodo 810-940 nm	Dye 585-595 nm KTP 532 nm
Angioma rubino	Dye 585-595 nm	Nd:Yag 1064 nm	
Angioma spider	Dye 585-595 nm	Nd:Yag 1064 nm	
Angioma piano (PWS)	Dye 585-595 nm	Nd:Yag 1064 nm (lesioni nodulari)	Luce pulsata (residui superficiali)
Tumori di origine vascolare			
Sarcoma Kaposi (sedi mucose)	Dye 585-595 nm	Nd:Yag 1064 nm	
Ipermelanosi			
Lentigo simplex giovanile Lentigo solare: attinica o senile	Nd:Yag 532 nm Q- switched, Alessandrite 755 nm Q-switched	Luce pulsata	CO ₂ 10600 nm abl. Erbium:Yag 2940 nm abl
Rimozione tatuaggi	Nd:Yag 1064/532 nm Q-switched (nero, blu rosso, arancio, carnei) Alessandrite 755 nm Q-switched (nero, blu, verde) Rubino 694 nm Q- switched (verde)		
Epilazione	Nd:Yag 1064 nm Alessandrite 755 nm Diodo 810-940 nm	Luce pulsata	Rubino 694 nm
Malattie del tessuto connettivo			
Strie rubrae distensae	Dye 585-595 nm		
Pecilodermia	Dye 585-595 Luce pulsata	Nd:Yag 1064 nm	
Malattia di Favre-Racouchot	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Patologia non tumorale cavo orale			
Fibroma da trauma	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	

(continua)

(segue)

Ipercheratosi frizionale da trauma cronico	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
Malformazioni e malattie genetiche			
M. di Pringle-Bourneville	CO ₂ 10600 nm	Erbium:Yag 2940 nm	
M. di Pringle-Bourneville (var. tel-angectasica)	Dye 585-595 nm (I step) CO ₂ 10600 nm (II step)		
Malattie infiammatorie cartilaginee			
Nodulo doloroso dell'elice	Dermatoscopia. Eventuale biopsia incisionale con es. istologico e successiva vaporizzazione con laser CO ₂ 10600 nm	Asport. chirurgica con es. istologico	

* L'ordine di citazione di due o più sorgenti all'interno della stessa casella non è collegato a una scelta prioritaria (ad eccezione degli steps); ** L'ordine di citazione di due o più sorgenti all'interno della stessa casella non è collegato a una scelta prioritaria; *** L'ordine di citazione di due o più sorgenti all'interno della stessa casella non è collegato a una scelta prioritaria; ° In molte patologie non esistono a nostro parere sorgenti di 3° scelta.

Per quanto riguarda, l'uso del laser CO₂ negli epitelomi basocellulari e nelle cheratosi attiniche si rimanda ai rispettivi capitoli ("Cheratosi attiniche" e "Non-melanoma Skin Cancers"). La vaporizzazione con laser CO₂ può essere presa in considerazione come terapia di seconda scelta per la rimozione dei nevi dermici (nevo di Miescher e nevo di Unna), previa valutazione dermoscopia, ed eventuale biopsia incisionale. Ad ogni modo, il trattamento elettivo per la rimozione dei nevi dermici rimane l'escissione chirurgica (con esame istologico).

Questi suggerimenti sull'uso delle sorgenti luminose (laser e luce pulsata) in Dermatologia tengono conto dell'efficacia del trattamento sulla base di uno stretto rapporto fra lunghezza d'onda e target-cromoforo (teoria della fototermolisi selettiva). Naturalmente in rapporto a molte altre considerazioni (età del paziente, sede cutanea, lesioni uniche o multiple, dimensione o profondità della lesione, tonalità e colore della lesione, spessore della lesione, fototipo, sesso, decorso post-operatorio, tempo di guarigione, effetti collaterali, necessità di anestesia, numero delle applicazioni, aspettative del paziente, strategia e programma terapeutico definito dal medico specialista), la scelta della sorgente da utilizzare può non seguire le priorità indicate nella tabella. In molti casi inoltre sono utili procedure più elastiche e complesse della semplice scelta di una sorgente (possibili trattamenti combinati con temporalità diverse). Preparazione del paziente, consenso informato, documentazione fotografica e gestione post-operatoria sono aspetti importanti per un corretto trattamento laser. La conoscenza delle basi fisiche dell'interazione laser-tessuto (proprietà del raggio laser e caratteristiche ottiche del tessuto) deve comunque sempre orientare l'uso di questi sistemi.

Bibliografia

- Goldman MP, Fitzpatrick RE. *Cutaneous laser surgery: the art and science of selective photothermolysis*. St Louis, MO: Mosby 1999 [Monografia].

- 2 Campolmi P, Bonan P, Cannarozzo G. *Laser e sorgenti luminose in dermatologia*. Milano: Masson-Elsevier 2003 [Manuale].
- 3 Anderson RR, Parrish JA. *Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation*. Science 1983;220:524-7 [Studio istologico ed ultrastrutturale su modello sperimentale].
- 4 Anderson RR, Parrish JA. *The optics of human skin*. J Invest Dermatol 1981;77:13-9 [Review].
- 5 Spicer MS, Goldberg DJ. *Laser in dermatology*. J Am Acad Dermatol 1996; 34:1-25 [Review].
- 6 Alster TS, Lewis AB. *Dermatologic laser surgery. A review*. Dermatol Surg 1996;22:797-805 [Review].
- 7 Krupashankar DS; IADVL Dermatosurgery Task Force. *Standard guidelines of care: CO₂ laser for removal of benign skin lesions and resurfacing*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74(Suppl):S61-7 [Linee Guida].
- 8 Krupashankar DS, Chakravarthi M, Shilpakar R. *Carbon dioxide laser guidelines*. J Cutan Aesthet Surg 2009;2:72-80 [Linee Guida].
- 9 Rahman Z, MacFalls H, Jiang K, et al. *Fractional deep dermal ablation induces tissue tightening*. Lasers Surg Med 2009;41:78-86 [Studio clinico-istologico].
- 10 Prignano F, Campolmi P, Bonan P, et al. *Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair*. Dermatol Ther 2009;22(Suppl 1):S8-15 [Studio clinico-immunoistochimico].
- 11 Gotkin RH, Sarnoff DS, Cannarozzo G, et al. *Ablative skin resurfacing with a novel microablative CO₂ laser*. J Drugs Dermatol 2009;8:138-44 [Studio clinico].
- 12 Goldberg DJ. *Non ablative subsurface remodeling: clinical and histologic evaluation of a 1320 nm Nd:Yag laser*. J Cutan Laser Ther 1999;1:153-7 [Studio clinico-istologico].
- 13 Keller R, Junior WB, Valente NYS, et al. *Nonablative 1,064-nm Nd:YAG laser for treating atrophic facial acne scars: histologic and clinical analysis*. Dermatol Surg 2007;33:1470-6 [Studio clinico-istologico].
- 14 Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, et al. *Second generation 1550 nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars*. Dermatol Surg 2008;34:1327-32 [Studio clinico].
- 15 Bencini PL. *The multilayer technique: a new and fast approach for flashlamp-pumped pulsed (FLPP) dye laser treatment of port-wine stains (preliminary reports)*. Dermatol Surg 1999;25:786-9 [Studio clinico].
- 16 Karsai S, Roos S, Hammes S, et al. *Pulsed dye laser: what's new in non-vascular lesions?* J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:877-90 [Review].
- 17 Choudhary S, Elsaie ML, Leiva A, et al. *Lasers for tattoo removal: a review*. Lasers Med Sci 2010;25:619-27 [Review].
- 18 Ash K, Lord J, Newman J, et al. *Hair removal using a longed pulsed alexandrite laser*. Dermatol J Clin 1999;17:387-99 [Review].
- 19 Bencini PL, Luci A, Galimberti M, et al. *Long-term epilation with long-pulsed neodimium:YAG laser*. Dermatol Surg 1999;25:175-8 [Studio clinico-istologico].
- 20 Cannarozzo G, Bonan P, Campolmi P. *Epilation with Nd:Yag laser: a brief analysis of the technical application methods, results and pre-and-post treatment procedures*. J Cosmet Laser Ther 2003;5:189-91 [Studio clinico].
- 21 Haedersdal M, Wulf HC. *Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:9-20 [Review].

- 22 Buddhadev RM. *Standard guidelines of care: Laser and IPL hair reduction*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74(Suppl):S68-74 [Linee Guida].
- 23 Raulin C, Greve B, Grema H. *IPL technology: a review*. Lasers Surg Med 2003;32:78-87 [Review].
- 24 Ross EV. *Laser versus intense pulsed light: competing technologies in dermatology*. Lasers Surg Med 2006;38:261-72 [Review].
- 25 Dierickx CC, Anderson RR. *Visible light treatment of photoaging*. Dermatol Ther 2005;18:191-208 [Review].
- 26 Hedelund L, Due E, Bjerring P, et al. *Skin rejuvenation using intense pulsed light: a randomized controlled split-face trial with blinded response evaluation*. Arch Dermatol 2006;142:985-90 [Studio clinico controllato].
- 27 Babilas P, Schreml S, Szeimies RM, Landthaler M. *Intense pulsed light (IPL): a review*. Lasers Surg Med 2010;42:93-104 [Review].

Cheratosi attiniche

R. Rossi, P.G. Calzavara-Pinton, A. Giannetti, A. Peserico, M. Santucci, G.A. Vena, T. Lotti

DEFINIZIONE ED ASPETTI GENERALI

Le cheratosi attiniche (CA) si presentano clinicamente come macule, papule o placche eritematose e cheratosiche che compaiono preferenzialmente su aree cutanee generalmente esposte al sole. Rappresentano la più comune lesione neoplastica cutanea e la loro prevalenza è in continuo aumento ¹. Secondo i più attuali orientamenti la CA rappresenta la fase iniziale, *in situ*, del carcinoma squamocellulare (SCC) ^{2,4}. Recentemente è stato anche proposto di ridefinire la CA una “neoplasia intraepiteliale cheratinocitaria” (KIN) con tre livelli di evoluzione. Al primo livello (grado I) le lesioni sono solo palpabili, al secondo (grado II) appaiono moderatamente ispessite, mentre al terzo livello (grado III) si presentano spesse ed ipercheratosiche ⁵. Pertanto la CA rappresenta un rischio sensibile per la salute dei soggetti affetti in quanto fase iniziale dell’SCC, tumore invasivo e con potenziale metastatico ^{1,4}.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

Globalmente la prevalenza è compresa tra l’11 ed il 25% della popolazione generale fino ad massimo del 60% negli individui di razza caucasica e di età superiore ai 40 anni nell’emisfero meridionale ⁶.

Età più colpite

La possibilità di sviluppare una CA aumenta con l’età. Nella fascia compresa tra i 60 ed i 69 anni l’83% degli uomini ed il 64% delle donne presentano almeno una lesione. I caucasici ed i soggetti con fototipo chiaro (1 e 2 della scala di Fitzpatrick) sono i più colpiti ⁷. Per quanto riguarda la popolazione italiana in un recente studio ⁸ su di un campione rappresentativo di persone (n = 12483) con età superiore ai 45 anni di entrambi i sessi sono stati stimati tassi di prevalenza della CA inferiori rispetto a quelli riportati nella letteratura internazionale. È stata peraltro evidenziata una chiara correlazione con l’età, il fototipo ed il tempo di esposizione al sole. Nel gruppo di soggetti più giovani (45-64 anni) la prevalenza è variata da 0,6 a 1,0 % a seconda del fototipo. Per le altre fasce d’età le percentuali sono state: 65-74 anni prevalenza da 0,5 a 3,4%, più di 75 anni prevalenza da 1,2 a 4,1%. Nei pazienti con CA le lesioni erano generalmente multiple (numero medio 10,5, mediana 4) ed

era presente una forte associazione tra storia di tumore cutaneo non melanoma (NMSC) e presenza di CA (odds ratio, 4,5; 95% intervallo di confidenza, 1,8-11,0).

Le lesioni cheratosiche sono molto più frequenti nei pazienti immunosoppressi sottoposti a trapianto di rene in età tra 40 e 66 anni e la loro pelle è in grado di sviluppare tumori con una latenza di 1-21 anni (la latenza mediana è tra i 5 e i 15 anni).

Sesso

Non esiste una predilezione particolare per uno dei due sessi ma è stata evidenziata una maggiore prevalenza nei maschi ed in età adulta o avanzata.

Decorso e prognosi

Il SCC presenta nel suo sviluppo un *continuum* clinico-patologico che si manifesta con iniziali alterazioni tumorali intraepidermiche (le CA) e progredisce fino alle forme invasive. La perdita del controllo sui cloni cellulari alterati può determinarsi a seguito di ulteriori danni al DNA indotti dai raggi ultravioletti (UV) e per una carenza dei meccanismi di difesa locali (es. apoptosi). Approssimativamente, nel 10% dei pazienti immunocompetenti con CA e nel 40% di quelli immunodepressi si può sviluppare un SCC invasivo ⁹.

Eziopatogenesi

Il ruolo patogenetico dei raggi UV nell'induzione e nella progressione delle CA è ormai stato ampiamente dimostrato sia con modelli sperimentali che con studi epidemiologici. Sia i raggi UV-A (320-400 nm) che quelli UV-B (290-320 nm) possono causare danni genotossici nei cheratinociti anche se in misura diversa. I primi causano principalmente danni ossidativi delle basi puriniche (in particolare della guanina) e rotture delle singole catene mentre il danno dei secondi è principalmente mediato dalla formazione di dimeri della timina e fotoprodotti ¹⁰. In assenza di efficaci meccanismi di riparazione le modificazioni del DNA rappresentano il momento iniziale delle alterazioni dei cheratinociti con una elevata mutazione del gene oncosoppressore p53 e conseguente progressione verso lo sviluppo di CA. Sono state inoltre descritte caratteristiche aberrazioni cromosomiche come si osservano nel SCC invasivo e cheratinociti atipici con ipercromasia nucleare e pleomorfismo, mitosi atipiche e irregolarità nella struttura epiteliale ^{11, 12}. La ciclossigenasi (COX-2) gioca un ruolo importante nella patogenesi dei tumori cutanei di origine epiteliale attraverso molteplici meccanismi (catalizzando la sintesi di prostaglandine (PgE2), attivando la proteinchinasi, la fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e l'inibitore della caspasi-8 cFLIP ed inducendo i fattori anti-apoptotici Bcl-2 e Mcl-1). Inoltre l'alterazione delle concentrazioni lipidiche nelle membrane citoplasmatiche può modulare l'attività di specifici recettori di morte (*death receptor*). È stata inoltre evidenziata una sottoregolazione sia della via mitocondriale intrinseca che estrinseca. La sovraespressione degli isoenzimi della COX-2 porta alla promozione della carcinogenesi attraverso la produzione ed espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), che è un mediatore dell'angiogenesi, all'incremento della proteina di sopravvivenza Bcl-2, che rende le cellule resistenti all'apoptosi e all'incremento della proli-

ferazione cellulare¹³. Altri importanti fattori patogenetici sono legati ai geni che regolano la proliferazione cellulare e l'apoptosi (p53, Bcl-2, CD 95) o ad alterazioni cromosomiche (9p, 3p, 13q)^{11 12}.

Istopatologia

Più tipicamente la CA è caratterizzata da paracheratosi, con scomparsa del sottostante strato granuloso, e variabile ispessimento epidermico con formazione di creste irregolari. Più raramente l'epidermide è assottigliata. In tutti i casi c'è una perdita della normale regolare disposizione in strati delle cellule che compongono l'epidermide con colonizzazione degli strati più profondi di essa da parte di cellule squamose neoplastiche. Queste hanno taglia voluminosa, nuclei irregolari, spesso con nucleolo prominente. Frequenti sono le mitosi. Alcune di queste cellule mostrano segni di discheratosi, con citoplasma intensamente eosinofilo ed omogeneo. Anche le cellule dello strato spinoso sono dismorfiche, talora discheratosiche, con nucleo vescicoloso, nucleolato, ma generalmente non ipercromatico. Caratteristico della CA è l'alternarsi di atrofia ed iperplasia dello strato spinoso. La CA viene tradizionalmente distinta in alcune varianti istologiche:

1. la forma iperplastica (ipertrofica o verrucosa);
2. atrofica;
3. bowenoide;
4. acantolitica;
5. lichenoidale;
6. epidermolitica;
7. pigmentata;
8. acantoma a grandi cellule.

Nella CA le cellule squamose neoplastiche possono rimanere limitate agli strati più profondi dell'epidermide, oppure possono occupare e sostituire l'intero corpo malpighiano. Ai lati della lesione l'epidermide non mostra la presenza di creste interpapillari ed è spesso sede di lentiggini solari e di quadri di iperplasia melanocitaria talora con caratteri di atipia. Il derma sottostante la lesione è costantemente sede di flogosi cronica a ricca componente plasmacellulare e localizzazione perivascolare. Molto intensi sono di regola i fenomeni di elastosi solare. In qualunque momento della sua storia naturale la neoplasia può superare la membrana basale ed evolvere in un SCC invasivo.

Fattori di rischio

Lo sviluppo di una CA è fortemente dipendente dalla dose cumulativa di raggi UV (l'80% delle CA insorgono in zone fotoesposte), storia di scottature solari (particolarmente in età giovanile) e pertanto i fattori di rischio più significativi sono l'età, il sesso, l'area geografica (elevata altitudine e bassa latitudine) e l'attività lavorativa o ricreazionale all'aria aperta. Il livello di sensibilità ai raggi solari può essere un ulteriore fattore di rischio. Pertanto soggetti con pelle chiara e pazienti con alterazioni genetiche dei sistemi di riparazione del DNA, difetti genetici della pigmentazione e condizioni di immunodeficienza acquisita vengono considerati ad alto rischio in caso di esposizione anche a basse dosi di raggi UV. Tra i fattori di

rischio citati quello legato all'immunosoppressione merita un particolare approfondimento. I pazienti sottoposti a trapianto d'organo hanno una lunga aspettativa di vita grazie alle nuove terapie immunosoppressive. In questo gruppo è stato calcolato che la prevalenza di CA raggiunge il 25% nei trapiantati di cuore ed il 10% nei trapiantati di rene¹⁴. Nei soggetti trapiantati talora tali lesioni possono assumere aspetti clinici leggermente diversi rispetto alla popolazione generale, presentando spesso un aspetto ipercheratosico che simula un SCC: in questi casi un esame istologico dirime il dubbio diagnostico. Anche se non mai stati effettuati studi clinici volti a definire l'evoluzione delle CA nei trapiantati d'organo, esistono tuttavia molteplici evidenze che tali lesioni nei soggetti trapiantati d'organo degenerino verso l'SCC con frequenza e velocità maggiori rispetto alla popolazione non immunosoppressa. I tumori non-melanocitici della pelle si sviluppano fino a 200 volte più frequentemente nei pazienti trapiantati rispetto alla popolazione normale e rappresentano approssimativamente il 50% di tutti i tumori in questi pazienti. L'SCC rappresenta la neoplasia cutanea più frequente, con un'inversione del rapporto tra l'incidenza dell'SCC e del carcinoma basocellulare (BCC) che si osserva comunemente nella popolazione generale (fino a 4:1). Oltre ad una più alta incidenza, questi tumori, in tali pazienti hanno un'elevata aggressività con una crescita piuttosto rapida ed un maggiore potenziale metastatico con conseguente aumento sostanziale della morbilità e della mortalità. Queste considerazioni suggeriscono che i pazienti trapiantati devono essere periodicamente sottoposti ad attente visite dermatologiche di controllo al fine di individuare con tempestività le CA e altre lesioni cutanee per adottare con altrettanta tempestività i trattamenti più adeguati.

Evoluzione della CA e campo di cancerizzazione

Le CA possono essere numerose nello stesso soggetto, soprattutto quando sono presenti segni di fotoinvecchiamento (elastosi solare, teleangectasie, rughe, lentiggini solari, cute xerotica o pigmentazione irregolare). Sebbene le CA siano praticamente sempre asintomatiche alcuni pazienti riferiscono prurito, bruciore e dolore nel luogo della lesione. Sono spesso rotondeggianti o ovali con un diametro che varia da 3 a 10 mm o più e tendono gradualmente ad ingrandirsi. La probabilità che ogni singola lesione evolva in uno stadio invasivo di SCC viene considerata relativamente bassa. È stato evidenziato che il rischio relativo (RR) di sviluppare un SCC invasivo aumenta con l'aumentare del numero di lesioni: l'RR aumenta dall'1% con 5 lesioni o meno fino al 20% in presenza di più di 20 lesioni. Il rischio è più elevato nei pazienti immunosoppressi: approssimativamente nel 40% di questi nel corso della loro vita si ha lo sviluppo di un SCC invasivo mentre nei soggetti immunocompetenti l'incidenza è approssimativamente del 10% (6-16%)^{1,9}. La probabilità che una singola CA evolva in un SCC invasivo è dello 0,085% per lesione per anno e le modificazioni molecolari, istologiche e cliniche dell'SCC invasivo si sviluppano gradualmente rendendo impossibile predire la fase evolutiva. In sostanza ci si trova di fronte ad un "continuum" progressivo di alterazioni patologiche. La CA può comparire come lesione singola ma più frequentemente i pazienti presentano lesioni multiple che compaiono su di una zona di cute danneggiata dal sole con modificazioni neoplastiche diffuse dei cheratinociti basali in un contesto definito come campo di cancerizzazione. Il concetto di "campo di cancerizzazione"¹⁵ è fondamentale per spiegare lo sviluppo di tumori primitivi multipli

e la loro recidiva locale dopo trattamento in un'area di cellule geneticamente alterate e gioca un ruolo centrale nella diagnosi e nel trattamento delle CA. Recenti studi a livello molecolare sostengono un modello di cancerogenesi in cui lo sviluppo di un campo con cellule geneticamente modificate gioca un ruolo chiave. Nella fase iniziale, una cellula staminale va incontro ad alterazioni genetiche e forma un "agglomerato" (patch), cioè un'unità clonale di cellule figlie alterate. Questi agglomerati possono essere identificati basandosi sulla mutazione del gene p53 e sono stati descritti per il carcinoma della regione testa-collo, del polmone, della mammella e della cute. La trasformazione di un agglomerato in un campo in espansione è il passo critico successivo nella carcinogenesi epiteliale. Per questo passo sono necessarie ulteriori alterazioni genetiche e, grazie al vantaggio del processo replicativo cellulare, un campo proliferante sostituisce l'epitelio normale. Alla fine, la divergenza clonale porta allo sviluppo di uno o più tumori all'interno di un campo contiguo di cellule preneoplastiche. Con metodiche biochimiche, immunoistochimiche e genetiche sono stati evidenziati campi di diametro > 7 cm solitamente non rivelabili con le tecniche diagnostiche tradizionali. Un'importante conseguenza clinica risiede nel fatto che i campi spesso permangono dopo l'intervento chirurgico sul tumore primario e possono portare a nuovi nuclei cancerosi, definiti come "secondi tumori primari" o "recidiva locale" a seconda della localizzazione e dell'intervallo di tempo trascorso. In conclusione, lo sviluppo di un campo preneoplastico in espansione sembra essere un passo critico nella cancerogenesi epiteliale con importanti conseguenze cliniche. La diagnosi e il trattamento dei carcinomi epiteliali non dovrebbe pertanto limitarsi alla singola lesione ma estendersi anche al campo da cui si è sviluppato e nel quale possono già essere attive alterazioni genetiche ed una iniziale graduale sostituzione delle cellule normali.

DIAGNOSI

La maggior parte delle CA vengono diagnosticate clinicamente anche se in caso di dubbio diagnostico o nei pazienti ad alto rischio di SCC invasivo è necessario ricorrere ad una conferma di tipo istologico.

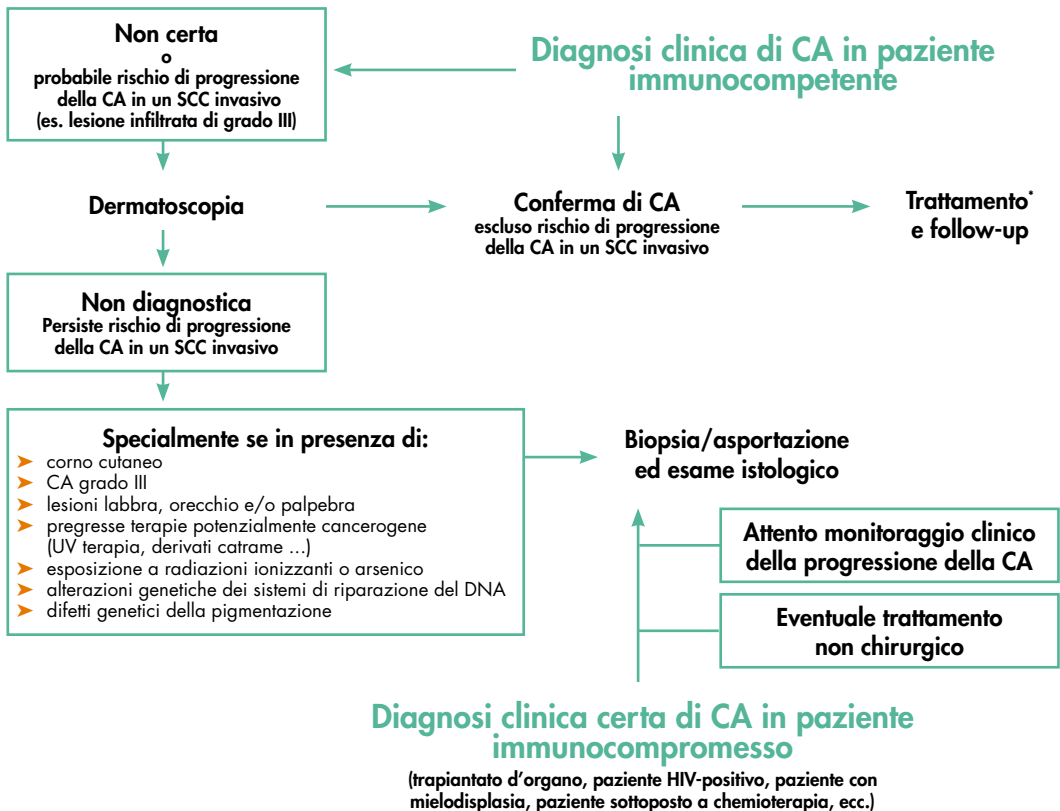
Le CA si possono presentare in vario modo: lesioni cutanee ruvide e secche (singole o multiple); macule grigie, rosate o eritematose; papule o placche, evidenziate in aree cronicamente esposte al sole, limitate ad una specifica area o diffuse. Inizialmente possono essere piatte e squamose in superficie per diventare lievemente in rilievo, più consistenti e di aspetto simile ad una verruca o ruvide ad aspetto di carta vetrata. Si possono sviluppare anche formazioni a forma di cilindro o di cono duro (corno cutaneo), irregolare, di colorito giallastro o giallo-brunastro.

Molte cheratosi sono asintomatiche ma alcune causano prurito e bruciore. La CA è un'importante indicatore del significativo danno epidermico causato dalla cronica fotoesposizione che può aiutare a identificare una popolazione a rischio di sviluppare uno stadio invasivo dell'SCC sia da una preesistente CA che dalla cute circostante¹⁶. È impossibile predire quale CA evolverà verso un SCC invasivo ma è certo che la CA è un sicuro segnale di rischio di sviluppare un SCC invasivo, pertanto il suo trattamento non deve essere procrastinato.

Dopo la diagnosi la maggior parte dei pazienti immunocompetenti può essere trattata con

una delle opzioni terapeutiche disponibili. I pazienti immunocompromessi (trapiantati d'organo, HIV+, ...) richiedono un'attenzione particolare ed una strategia di trattamento più aggressiva¹⁷.

Algoritmo diagnostico in relazione al maggiore o minore rischio di progressione della CA in un SCC invasivo



* Prima del trattamento può essere utile, soprattutto nel paziente immunocompromesso, valutare, se possibile, la presenza del campo di cancerizzazione al fine di selezionare la migliore alternativa terapeutica.

GESTIONE TERAPEUTICA

Tipologie di trattamento

Si possono distinguere trattamenti che hanno come obiettivo la sola lesione e trattamenti mirati non solo alla lesione ma anche campo di cancerizzazione. In caso di lesioni multiple vi è una forza di raccomandazione molto elevata per questo secondo genere di trattamento. Le mutazioni a livello cellulare che si riscontrano nel campo di cancerizzazione giocano in-

fatti un ruolo importante nello sviluppo di nuove CA o nella ricomparsa di lesioni già trattate dopo rimozione del tumore primitivo. Queste terapie infatti hanno come obiettivo quello di:

- eradicare le lesioni clinicamente evidenti, quelle sub-cliniche ed i piccoli foci o cloni trasformati;
- prevenire l'evoluzione in un SCC invasivo;
- determinare una più lunga remissione;
- aumentare l'intervallo tra sessioni di trattamento.

Si può anche prevedere una combinazione delle diverse tipologie di trattamento al fine di ottimizzare il risultato finale.

Trattamenti diretti alla lesione

Crioterapia

In mani esperte è una metodica pratica e semplice; è molto efficace per il trattamento di lesioni cheratosiche isolate o di numero ridotto e di piccole dimensioni sebbene alcuni studi mostrino la sua efficacia anche su aree più estese (criopeeling). Per lesioni particolarmente ipercheratosiche è suggeribile prima della crioterapia effettuare un curettage della CA. Non richiede anestesia. Gli svantaggi sono che tale terapia distrugge anche il tessuto "sano", può essere presente dolore, durante e dopo il trattamento, può dare origine ad una reazione infiammatoria locale, riparare talvolta con aree cicatriziali e di ipopigmentazione. Infine non esistono protocolli standardizzati ed il risultato è operatore-dipendente.

Laser

I laser Erbium-Yag e CO₂ utilizzano luce ad alta intensità per trattare le lesioni attiniche. Vengono ampiamente utilizzati per distruggere le lesioni singole, anche se la percentuale di guarigione non è stata dimostrata con studi clinici randomizzati in doppio cieco. Un'applicazione su tutto il volto (*fullface resurfacing*) può risultare utile nel trattamento di CA multiple comparse su cute gravemente fotodanneggiata. In un recente studio, il confronto tra un trattamento con Er:Yag laser con un trattamento con 5-fluorouracile (FU) crema, applicata con uno strato sottile 2/die per 4 settimane sull'intera area di trattamento, ha evidenziato una maggiore efficacia del laser sul numero di recidive. Inoltre la terapia laser è raccomandata nel trattamento di CA che non hanno risposto alla terapia topica. Il principale evento avverso è la disepitelizzazione dell'area trattata che guarisce in 2/4 settimane.

Curettage ed elettrocoagulazione

La lesione viene eliminata attraverso il raschiamento con una lama curva (curette). Se viene utilizzata per lesioni superficiali, l'anestesia locale non è richiesta. Per lesioni più profonde è necessario eseguire l'anestesia locale e l'applicazione di un campo elettrico per tamponare il possibile sanguinamento. Questa soluzione può lasciare esiti cicatriziali. La percentuale di risoluzione delle lesioni è a tutt'oggi non nota. Il curettage è invece ampiamente utilizzato per ridurre la componente ipercheratosica prima di intervenire con altre tecniche (crioterapia, terapia fotodinamica). Più recentemente l'elettrocoagulazione è stata sostituita dalla radiofrequenza.

Asportazione chirurgica

Questa procedura dovrebbe essere considerata laddove la CA presenti l'evidenza clinica (ad esempio corno cutaneo) di una possibile evoluzione in un SCC invasivo o quando le lesioni sono ricorrenti. La scelta della tecnica chirurgica dipende dalla sede anatomica di comparsa della lesione ma è generalmente sufficiente rimuovere la lesione ed approntare una sutura diretta.

Trattamenti della lesione e del campo

Diclofenac/HA

L'associazione tra un antinfiammatorio non steroideo (diclofenac) e sodio ialuronato (HA) è approvata per il trattamento della CA negli USA e nella Comunità Europea. È stato oggetto di numerosi studi clinici controllati nel corso dei quali ne sono stati valutati l'efficacia e la tollerabilità¹⁸. Il meccanismo d'azione non è stato ancora completamente chiarito ma studi recenti hanno consentito di identificare numerose attività farmacologiche (inibizione della COX-2 con riduzione della sintesi di PgE2 cui consegue una azione favorevole sulla inibizione dell'angiogenesi e di promozione dell'apoptosi delle cellule tumorali e attivazione del recettore per gli attivatori dei perossisomi gamma (PPAR-gamma) cui consegue una riduzione della proliferazione delle cellule tumorali). L'attività di diclofenac è mediata e rafforzata dallo ialuronato, che agisce da carrier e deposito per diclofenac prolungandone l'emivita a livello locale. È efficace sulle lesioni clinicamente obiettivabili e sugli elementi cellulari che nell'area circostante (campo di cancerizzazione) fossero andati incontro a mutazioni di tipo displastico. Negli studi clinici pubblicati i pazienti sono stati trattati per periodi compresi tra i 60 e 90 giorni. Studi clinici controllati condotti per la registrazione del prodotto hanno mostrato che nel 50% dei casi si assiste ad una completa (100%) scomparsa delle lesioni nel corso di un periodo di trattamento superiore o uguale a 60 giorni. Se si analizza il risultato sulla base di un successo clinico pari al 75% di scomparsa delle lesioni le percentuali di successo aumentano al 71-77%. Negli studi in cui l'efficacia è stata valutata quattro settimane dopo la conclusione del trattamento, i vantaggi nei confronti del placebo sono stati ancor più significativi. Dopo la registrazione altri studi in aperto o controllati sono stati condotti per aggiungere nuovi dati sull'efficacia e tollerabilità anche in particolari popolazioni di pazienti come quelli sottoposti a trapianto. Il periodo di trattamento è stato nella maggior parte dei casi di 90 giorni più 30 giorni di follow-up. La tollerabilità è sempre stata buona con una bassa percentuale di eventi avversi (prurito, reazioni infiammatorie locali e dermatiti allergiche da contatto).

Terapia fotodinamica

Questa terapia è indicata e registrata negli USA e nell'Unione Europea per il trattamento delle CA non ipercheratosiche (oltre che per il BCC e per la malattia di Bowen) ma si è visto essere particolarmente efficace anche sulle lesioni ipercheratosiche dopo leggero curettage delle stesse. Negli studi clinici multicentrici randomizzati la percentuale di scomparsa delle lesioni è stata del 69% dopo una singola sessione di trattamento e del 90% circa se veniva eseguito un secondo trattamento dopo 7 giorni^{19,20}. Non sono stati riportati eventi avversi gravi; possono presentarsi dolore, bruciore e/o prurito nelle aree irradiate durante e/o talvolta dopo il tratta-

mento, particolarmente per le localizzazioni al volto, mentre costante è la formazione di croste che tuttavia scompaiono in pochi giorni con completa *restitutio ad integrum*. La terapia fotodinamica rappresenta pertanto una efficace terapia per il trattamento delle CA non pigmentate multiple soprattutto per quelle localizzate al volto ed al cuoio capelluto. È ben tollerata e non è invasiva. Esiste un protocollo standardizzato ²¹ e ha mostrato eccellenti risultati cosmetici.

Imiquimod 12,5 mg (5%) crema

È indicato per il trattamento di pazienti adulti con condilomi acuminati genitali e perianali, per i BCC di piccole dimensioni e per le CA del volto e cuoio capelluto in pazienti immunocompetenti, quando non siano indicate altre opzioni terapeutiche. Non è un chemioterapico bensì un modificatore della risposta immunitaria e agisce attraverso i recettori TLR-7 su monociti/macrofagi e cellule dendritiche. Applicato sulla cute stimola il sistema immunitario attraverso l'induzione, la sintesi ed il rilascio di citochine (compreso interferon- α , fattore di necrosi tumorale α , interleuchina-1) da parte di monociti, macrofagi e cheratinociti epidermici. Per il trattamento della CA, la crema deve essere applicata tre volte alla settimana, per uno o più cicli di quattro settimane, lasciando trascorrere un intervallo tra loro di quattro settimane. In studi clinici randomizzati il tasso di remissione riscontrato è stato dell'84, 82, 45,1 e 57,1%. Gli effetti indesiderati più comuni che possono presentarsi utilizzando imiquimod sono reazioni infiammatorie nella zona di applicazione della crema con eritema, dolore o prurito ma anche talvolta manifestazioni sistemiche con cefalea, febbre, nausea, diarrea e artralgie. Il suo utilizzo in pazienti immunosoppressi è motivo di cautela anche se alcuni lavori clinici, eseguiti in pazienti trapiantati, darebbero risultati tranquillizzanti in termini di efficacia e tollerabilità.

5-fluorouracile (5-FU) crema al 5%

Deve essere applicata 2/die per 2-4 settimane nel trattamento delle lesioni del volto; in altre sedi può essere necessario un trattamento più lungo. Recentemente è stato osservato un livello di remissione pari al 79,2% dopo un ciclo di trattamento con 5-FU crema applicata 2/die per 4 settimane in un sottile strato su tutta l'area di trattamento. Non si verifica un assorbimento sistemico ed il trattamento può dare origine ad eritema e aumento della sensibilità locale della durata di qualche settimana. I pazienti devono evitare l'esposizione al sole durante la terapia dato che l'aumento di sensibilità dell'area trattata può causare ulteriore irritazione. In Italia questo prodotto non è più disponibile.

Peelings chimici medio-profondi

Rappresentano un'alternativa per il trattamento di CA multiple ed in particolare per quelle localizzate al volto. Possono essere effettuati con acido tricloroacetico (in concentrazioni dal 35 al 70%), con α -idrossiacidi al 70% o fenolo all'88%, da soli o in associazione con la crioterapia o con la terapia fotodinamica. L'efficacia dipende chiaramente dall'agente utilizzato con risultati di guarigione clinica attorno al 75% ma con una percentuale di recidiva tra il 25% ed il 35% dopo un anno dal trattamento. L'acido tricloroacetico al 35% può essere anche utilizzato come alternativa nel trattamento di singole lesioni. Gli effetti collaterali includono dolore, infiammazione locale, alterazioni della pigmentazione e rischio di esiti cicatriziali.

Retinoidi topici e per os

La tretinoina topica da sola risulta solo parzialmente efficace nel trattamento delle CA anche dopo un anno di trattamento quotidiano. I retinoidi *per os* invece – come l'isotretinoina (acido 13-cis-retinoico) e l'acitretina – grazie al loro effetto anti-tumorale sono particolarmente efficaci sia nella prevenzione che nella terapia di pazienti con lesioni multiple e diffuse, particolarmente in quei pazienti con immunosoppressione cronica (come nei trapiantati d'organo), con disordini genetici come lo xeroderma pigmentoso o con sindrome del basalioma nevoide. La combinazione di basse dosi di isotretinoina *per os* (10 mg/die) e 5-FU hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre drasticamente il numero delle CA e nel prevenire la comparsa di nuove lesioni. L'uso dei retinoidi per il trattamento delle CA è limitato a causa della tossicità sistemica (in particolare teratogenicità) e al momento è fuori indicazione.

Interferone- α -2b

L'interferone- α -2b per uso topico o intralesionale, per le sue proprietà antiproliferative ed antitumorali, ha evidenziato un'efficacia terapeutica nel 92% delle lesioni trattate soprattutto se utilizzato per via intralesionale (500.000 UI) tre volte la settimana per 3 settimane. Tuttavia il suo costo, al momento proibitivo, ne limita l'utilizzo come terapia di primissima scelta.

Prevenzione

Fotoprotezione

La prevenzione svolge un ruolo determinante nella gestione delle CA. L'educazione "solare" del paziente è particolarmente importante. La fotoprotezione deve sempre essere raccomandata ed evitare l'eccessiva esposizione solare è la migliore forma di prevenzione. Ridurre l'esposizione solare nei bambini ridurrà drasticamente la comparsa di CA nel corso della loro vita e quindi il rischio di SCC invasivo. L'applicazione di schermi solari su tutte le aree cutanee esposte al sole deve sempre essere suggerita così come l'uso di indumenti idonei, cappello ed occhiali protettivi. È importante altresì ricordare al paziente di fare un autocontrollo così come di sottoporsi regolarmente ai controlli dello specialista ogni 6-12 mesi.

Fotoliasi

Molto recentemente è stata introdotta una nuova molecola in grado di prevenire la comparsa delle CA. La formulazione in crema contenente DNA fotoliasi (enzima riparatore del DNA) incapsulata in liposomi sarebbe in grado di controllare il danno cellulare indotto dai raggi UV agendo principalmente sui dimeri di pirimidina formati. Tale prodotto è anche associato ad una protezione molto alta. Studi della letteratura evidenziano una diminuzione del 40-45% del numero di dimeri di pirimidina fotoindotti ed evidenziano una capacità preventiva sugli effetti immunosoppressori indotti dalla radiazione UV, prevenendo altresì la mutazione del gene p53. Tale trattamento potrebbe risultare pertanto utile ed efficace nelle CA ed in particolare nella loro prevenzione e/o associato agli altri trattamenti e/o come terapia di mantenimento²².

Algoritmo terapeutico

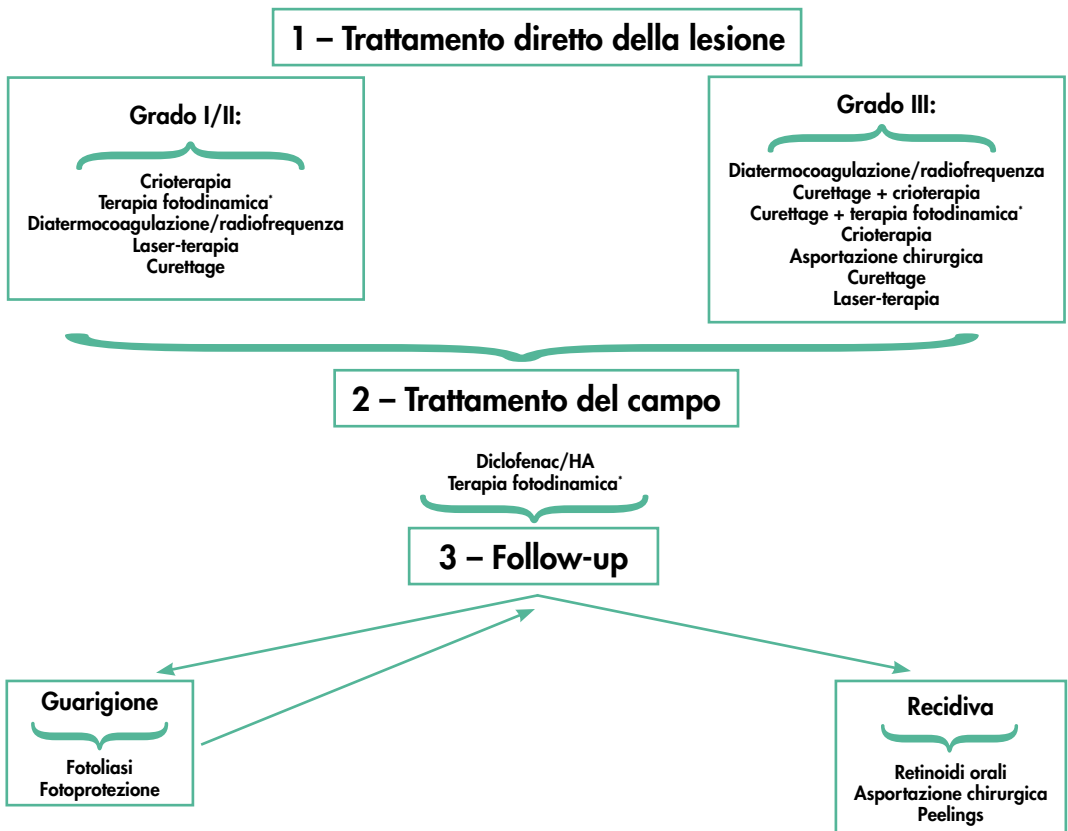
In accordo con le più recenti linee guida Europee ed Italiane ^{21, 23-27}, si sottolinea l'importanza di seguire un algoritmo terapeutico che come primo momento decisionale tenga conto del fatto che ci si trovi di fronte ad una lesione singola o a lesioni multiple.

Lesione singola → trattamento diretto della lesione + trattamento del campo

Lesioni multiple → trattamento delle lesioni e del campo

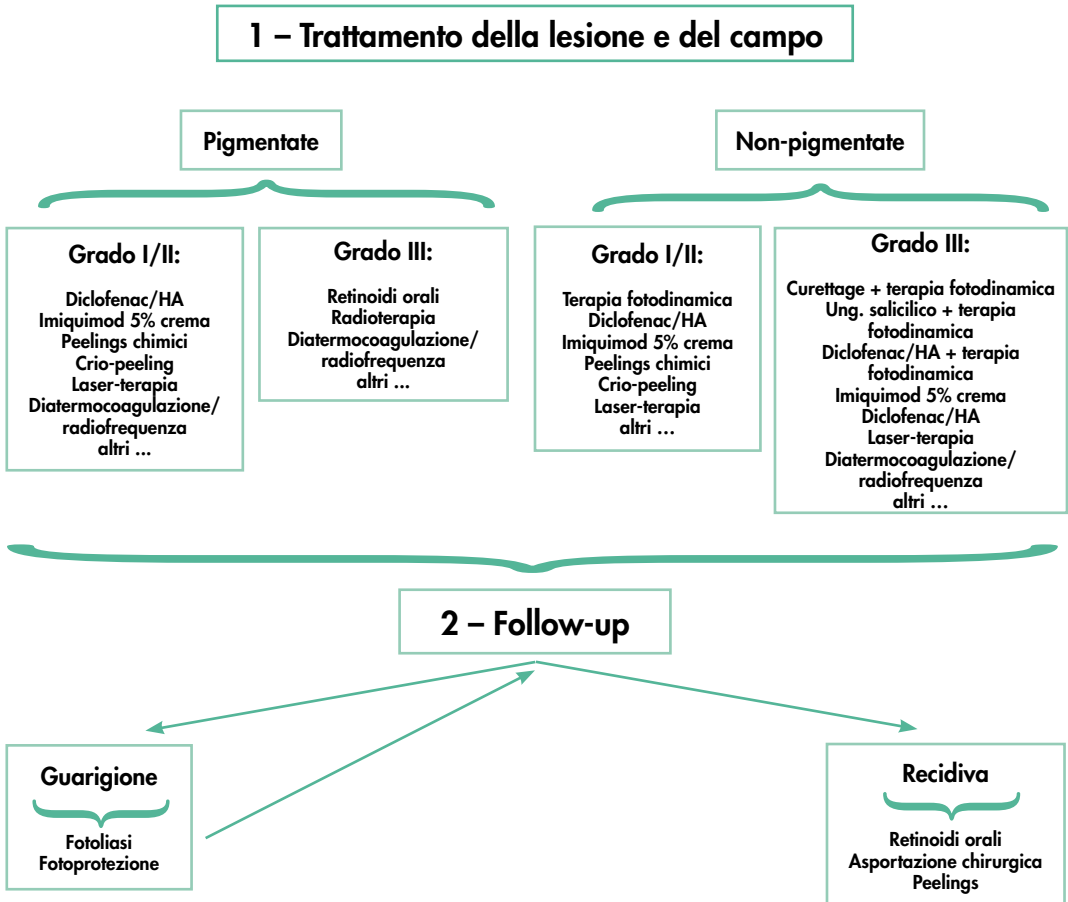
Nella valutazione delle diverse opzioni dovranno chiaramente essere tenute in considerazione da parte del medico tutte le condizioni già citate (es. caratteristiche/durata delle lesioni, età del paziente, presenza di comorbidità, livello di immunocompetenza, anamnesi

Algoritmo terapeutico per una singola CA con indicazione della tipologia di trattamento suggerito in ordine decrescente di efficacia



* Solo per lesioni non pigmentate.
Da Rossi et al., mod. ²³

Algoritmo terapeutico per CA multiple con indicazione della tipologia di trattamento suggerito in ordine decrescente di efficacia



Da Rossi et al., mod. ²³

positiva per altri tumori della cute, eventuali precedenti terapie per la CA, ecc). Per quanto riguarda le caratteristiche della lesione si deve tener conto della durata delle stesse, del numero, della tipologia e della localizzazione ed estensione. Altri fattori riguardano l'esperienza specifica del medico, i costi della terapia, il livello di adesione del paziente ad un trattamento, il periodo dell'anno in cui si inizia la terapia, le eventuali conseguenze di tipo estetico del trattamento. Si deve sempre prevedere un periodo di follow-up al termine del quale valutare il risultato ed eventualmente ricorrere ad associazioni o ad altre opzioni terapeutiche.

Revisione critica e commento

C'è un consenso pressoché unanime nel considerare i seguenti aspetti:

- la CA deve essere oggi considerata un SCC *in situ* e come tale va affrontata con una delle alternative terapeutiche disponibili;
- la prevalenza di questa patologia è in costante aumento nel mondo ed è necessario aumentare il livello di attenzione dal punto di vista diagnostico e preventivo;
- il trattamento non solo della lesione ma anche del campo di cancerizzazione rientra in un'ottimale strategia mirata non solo alla risoluzione delle alterazioni clinicamente evidenti ma anche della cute circostante già probabile sede di alterazioni genetiche e di iniziale graduale sostituzione delle cellule normali;
- tra le opzioni terapeutiche disponibili è raccomandabile, quando la situazione clinica delle lesioni e del paziente lo suggeriscono (lesioni numerose e senza importanti fenomeni di ipercheratosi) privilegiare quelle che hanno come obiettivo il trattamento sia della lesione che del campo circostante;
- mai dimenticare che il miglior trattamento è la prevenzione.

Bibliografia

- ¹ Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, et al. *Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions*. Br J Dermatol 2007;156:1-7 [Studio epidemiologico].
- ² Rossi R, Mori M, Lotti T. *Actinic keratosis*. Int J Dermatol 2007;46:895-904 [Review].
- ³ Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al. *Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues*. Eur J Dermatol 2008;18:6-10 [Review].
- ⁴ Anadolu-Brasie R, Patel A.R, Patel SS, et al. *Squamous cell carcinoma of the skin*. In: Keyvan N, editor. Skin cancer. McGraw-Hill 2008, pp. 86-114 [Capitolo di libro].
- ⁵ Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. *Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification*. Br J Dermatol 2007;156:8-12 [Position paper].
- ⁶ Frost CA, Green AC, Williams GM. *The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude*. Br J Dermatol 1998;139:1033-9 [Studio epidemiologico].
- ⁷ Lewin Group, Inc. *The Burden of Skin Diseases: 2004. Prepared for: The Society for invest. Derm. and The American Academy of Dermatology Association. Released April 2005.* ©Copyright 2005 by The Soc. for Invest. Derm. and The American Academy of Dermatology Association. Available at: [http://www.sidnet.org/Burden Skin Disease.asp](http://www.sidnet.org/Burden%20Skin%20Disease.asp). [Position paper].
- ⁸ Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, et al.; Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) Group. *Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: results from the prevalence of actinic keratoses Italian study, 2003-2004*. Arch Dermatol 2006;142:722-6 [Studio epidemiologico].
- ⁹ London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. *Risk of neoplasia in renal transplant patients*. Lancet 1995;12:403-6 [Studio retrospettivo].

- 10 Jiang Y, Rabbi M, Kim M, et al. *UVA generates pyrimidine dimers in DNA directly*. *Biophys J* 2009;96:1151-8 [Review].
- 11 Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, et al. *Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor protection*. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:136-42 [Review].
- 12 Ashton KJ, Weinstein SR, Maguire DJ, et al. *Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization*. *Arch Dermatol* 2003;139:876-82 [Studio retrospettivo].
- 13 Zhan H, Zheng H. *The role of topical cyclo-oxygenase-2 inhibitors in skin cancer: treatment and prevention*. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:195-200 [Review].
- 14 Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, et al. *Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis*. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:249-55. [Studio prospettico].
- 15 Glogau RG. *The risk of progression to invasive disease*. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:23-4 [Review].
- 16 Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. *Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis*. *Semin Cancer Biol* 2005;15:113-20 [Review].
- 17 Hofbauer G.F.L, Anliker M, Arnold A et al. *Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients*. *Swiss Med Wklynb* 2009;139:407-15 [Linee Guida].
- 18 Jarvis B, Figgitt DP. *Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a review of its use in patients with actinic keratoses*. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:203-13 [Review].
- 19 Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. *Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study*. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:258-62 [Studio comparativo prospettico randomizzato].
- 20 Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. *Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicentre trial*. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:227-32 [Studio prospettico randomizzato].
- 21 Rossi R, Lotti T, Cappugi P, et al. and GIDFE (Italian Photodermatology Group). *Guidelines for photodynamic therapy in dermatology: treatment protocol*. *G Ital Dermatol Venereol* 2005;140:637-44 [Linee Guida].
- 22 Jans J, Schul W, Sert YG, et al. *Powerful skin cancer protection by a CPD-photolyase transgene*. *Curr Biol* 2005;15:105-15 [Studio comparativo sperimentale].
- 23 Rossi R, Calzavara-Pinton PG, Giannetti A, et al. *Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses*. *G.It.Dermatol* 2009;144:713-23 [Linee Guida].
- 24 De Berker D, McGregor JM, Hughes BR, on behalf of the British Association of Dermatologists. *Therapy guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses*. *Br J Dermatol* 2007;156:22-30 [Linee Guida].
- 25 Braathen LR, Cerio R, Cribier B, et al.; Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Guidelines for the Management of Actinic Keratoses* [cited 2009 October 9]. Available at: <http://www.euroderm.org/> [Linee Guida].
- 26 Stockfleth E, Kerl H, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Guidelines for the management of actinic keratoses*. *Eur J Dermatol* 2006;16:599-606 [Linee Guida].
- 27 Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, et al for the European Skin Academy. *Development of a treatment algorithm for actinic Keratoses: a European Consensus*. *Eur J Dermatol* 2008;18:651-9 [Consensus Report].



Consiglio Direttivo SIDeMaST

Presidente

Gino Antonio Vena

Consiglieri

Federico Bardazzi

Piergiacomo Calzavara-Pinton

Santo Dattola

Pasquale Frascione

Giampiero Girolomoni

Silvano Menni

Ketty Peris

Andrea Peserico

Giovanni Fabio Zagni

Direttore Amministrativo

Paolo Lisi

Tesoriere

Lucio Andreassi

Segretario

Aurora Parodi