

Approfondimenti di dermatologia 2021

Dermatosi da devozione

Pubblicata il 6/4/2021



La devozione religiosa può essere pericolosa per la pelle? Esistono dermatosi associate a particolari cerimonie religiose, a gesti rituali che si ripetono, uso di particolari abbigliamenti, ustioni accidentali o intenzionali, dermatosi allergiche, irritative o infettive, o dermatosi rare correlate a stati mistici o di delirio.

Un articolo ha classificato e descritto dermatosi associate a pratiche religiose diverse.

Dermatosi fisiche e traumatiche

Dermatosi da preghiera

Le dermatosi da preghiera sono correlate al modo in cui si prega. Ad esempio i noduli da preghiera sono lesioni asintomatiche croniche con iperpigmentazione, ispessimento e lichenificazione localizzate sulle zone con prominenze ossee in seguito a pressioni ripetute. In pratica appoggiando le ginocchia o altre parti del corpo su superfici dure, più volte e per periodi prolungati, la pelle inizia a diventare più scura, più spessa e più dura. E questo aumenta con l'età. Succede ai fedeli di religione musulmana, ma lesioni simili, dette dermatosi dello studente talmudico o dermatosi di Davener, sono state viste in studenti di una scuola talmudica ortodossa, a livello delle vertebre lombari e toraciche inferiori. Gli studenti sono seduti su sedie rigide e, mentre ascoltano la preghiera e le letture, oscillano avanti e indietro per ore, per favorire la concentrazione. Le zone che toccano la sedia presentano iperpigmentazione. Infine sono da considerare le vesciche da banco di preghiera, bolle che si formano sulle ginocchia di fedeli cattolici dopo lunghi periodi di preghiera,

inginocchiati su banchi di legno.

Dermatosi legate all'abbigliamento

Dermatosi legate all'uso di foulard

È stata descritta una serie di donne egiziane con vitiligine le cui lesioni erano presenti nella parte anteriore del collo: questa localizzazione deriverebbe dalla maniera usata dalle pazienti per legare il velo con cui ricoprivano la testa. Per fissare il velo erano usate delle spille metalliche che, esercitando una frizione meccanica sulla pelle, determinavano la comparsa di aree ipopigmentate. Al contrario si possono avere aree iperpigmentate. Infine indossare sempre il velo può determinare seborrea sul cuoio capelluto e favorire l'alopecia.

Alopecia da trazione nei Sikh con turbanti

Un'alopecia particolare, indotta dalla forte trazione dei capelli, si osserva nella comunità Sikh, in India, nella regione del Punjab. Uomini e donne non possono tagliare i loro capelli. Gli uomini devono anche indossare un turbante e, per far questo, i capelli vengono tirati a formare un nodo stretto sulla fronte. Molti sikh soffrono di alopecia, oltre a dermatite seborroica e psoriasi del cuoio capelluto. Lo stesso può aversi per la barba che viene intrecciata sotto il mento. A volte i sikh usano un gel per fissare i capelli che può dare dermatite da contatto.

Dermatosi traumatiche

Vesciche del pellegrino

Sono le tipiche vesciche di chi percorre tanta strada a piedi come i pellegrini. In genere sono facili da curare e hanno bisogno solo di cure locali e riposo. Nelle regioni più calde possono infettarsi e rallentare il percorso rituale.

Ferite da coltello

Durante la cosiddetta "festa del sacrificio" (Eid al-Adha), una festa islamica che segna la fine del pellegrinaggio verso la Mecca, vengono sacrificate migliaia di pecore con un aumento delle ferite da coltello nella mano non dominante.

Complicazioni da circoncisione

Numerose popolazioni praticano la circoncisione per motivi culturali, religiosi o estetici. Nella popolazione di religione ebraica viene praticata in genere l'ottavo giorno di nascita da un operatore circonciso, detto Mohel e consiste nella incisione della pelle del prepuzio che in passato era eseguita da personale non medico e senza anestesia, anche se negli ultimi anni le famiglie preferiscono rivolgersi a medici che la eseguono in anestesia locale. In alcuni casi ci possono essere delle complicazioni acute, come infezioni o sanguinamento locale, o a lungo termine, soprattutto di tipo estetico o funzionale.

Ipertricosi localizzata dei Costaleros

In Spagna, durante la Settimana Santa, sono famose alcune processioni con carri decorati che portano le statue di Gesù e della Madonna per le strade. A Siviglia sono i cosiddetti costaleros a trasportare le statue sulle spalle e sul collo, protetti da una sciarpa arrotolata (costale). Tutti i

costaleros presentano, nella parte inferiore del collo fino all'area tra le scapole, una massa sottocutanea associata ad ipertricosi.

Le ustioni religiose

Tra le malattie devozionali della pelle un ruolo importante è svolto dalle ustioni accidentali o intenzionali.

Ustioni del Sabbath

Sono possibili tra i fedeli di religione ebraica e derivano dall'uso di tenere in casa un bollitore, pieno d'acqua sempre bollente, nelle 24 ore del sabato. In passato questo bollitore era messo in alto e spesso poteva provocare ustioni alla testa e al collo di bambini piccoli. Adesso il numero di casi si è molto ridotto.

Ustioni durante la preghiera

Nelle zone dove le temperature al suolo possono raggiungere valori molto alti possono aversi ustioni plantari di secondo o terzo grado: ad esempio nei musulmani che tolgono le scarpe prima di entrare nella moschea o durante i pellegrinaggi alla Mecca. Ustioni sono segnalate anche in pazienti con epilessia che interrompono i trattamenti durante il Ramadan e possono cadere in strada o in cucina.

Ustioni da passaggio nel fuoco

Camminare sui carboni ardenti è un rito eseguito da molte culture. Il carbone infuocato può raggiungere temperature di 300-500°C e quindi determinare ustioni sulla pianta dei piedi o in altre regioni, in seguito a cadute o al trasporto dei carboni ardenti nelle mani.

Ustioni rituali

Ustioni rituali sono segnalate nella tradizione induista e buddista. Gli induisti sono soliti, nei loro riti, portare canfora tra i palmi delle mani e poi accendere un fuoco.

Ustioni non intenzionali

Nella religione cristiana sono molte le occasioni dove vengono accese candele o fuochi che possono dare origine ad ustioni varie.

Dermatosi allergiche ed irritative

Dermatosi da contatto nella religione induista

Con i termini bindi, kumkum e tilak si definiscono alcuni segni socioreligiosi portati dagli Indù sulla fronte, al centro e sopra le sopracciglia. Il bindi riguarda le donne ed è un segno di matrimonio ma è diventato come un accessorio di moda: in genere è un punto di colore rosso disegnato usando curcuma (kumkum). Oggi ci sono anche bindi artificiali, dischetti colorati autoadesivi. Tra gli ingredienti possono esserci canfora o zafferano. Il tilak è un po' come il bindi, un segno rituale posto sulla fronte ad indicare il terzo occhio, simbolo di saggezza.

Il colorante usato può contenere ingredienti come catrame, rosso toluidina, eritrosina, profumi, parabeni, farina di mais etc. Alcune dermatiti da contatto sono state segnalate e sarebbero associate all'uso di coloranti artificiali: si possono avere dermatiti allergiche, casi di ipo o iperpigmentazione della pelle. L'applicazione del kumkum può determinare eritema, papule o vescicole. L'iperpigmentazione può aversi dopo un uso prolungato. In genere le dermatiti colpiscono la pelle della fronte ma possono essere localizzate anche sul collo, se il colorante si diffonde con il sudore, o in altre zone, dove viene applicato come tintura.

Anche i bindi adesivi possono dare dermatiti da contatto o reazioni granulomatoze, ad esempio per via del nichel. Inoltre possono determinare casi di leucodermia da contatto chimico con successiva decolorazione della pelle. Alcune sostanze chimiche presenti negli adesivi, come il para tert-butifenolo, possono dare depigmentazione per irritazione. Così casi di depigmentazione, simile a vitiligine, sono dati dal propil gallato, usato come conservante e antiossidante nei cosmetici e nella plastica.

Dermatite da contatto con profumo

Dermatiti irritative dopo applicazione di legno di sandalo sono state segnalate tra i musulmani. In un caso il patch test ha dato risultati positivi per balsamo del Perù, Mix Fragrance, alcool cinnamico, aldeide cinnamica e profumo da cerimonia.

Dermatite da contatto con l'incenso

L'incenso si ottiene incidendo il tronco e le foglie di alberi del genere *Boswellia*: l'oleoresina fortemente aromatica viene usata in cerimonie religiose o in riti privati. Era utilizzata da popoli antichi come egizi, greci, romani, persiani, babilonesi ed ebrei. Dalla fine del VII secolo è entrata a far parte della liturgia cristiana ed è ancora usata da cattolici e ortodossi, meno dai protestanti.

In Asia bruciare incenso fa parte dei rituali buddisti e taoisti, in Giappone si usa per onorare gli antenati. Un bastoncino di incenso contiene erbe, polvere di legno, profumo, materiale adesivo e bambù. Quando viene bruciato libera un fumo profumato costituito da gas e composti volatili che possono dare dermatosi da contatto, per via aerea. Si tratta di una eruzione cutanea nelle aree esposte con possibile pigmentazione o depigmentazione. Le lesioni sono reversibili se si interrompe la pratica.

Altre dermatosi da contatto

La dermatosi da contatto da filatteri o tefillin è tipica della religione ebraica. I filatteri sono due scatole contenenti rotoli religiosi che gli ebrei ortodossi indossano sulla fronte e su un braccio per circa un'ora, ogni giorno, tranne il sabato. Le scatole sono tenute ferme da cinghie di cuoio. Sono stati descritti casi di dermatite da contatto sulle braccia e sulla fronte. In genere nei patch test si osserva positività a bicromato di potassio, cloruro di cobalto, solfato di nichel, adesivi e coloranti.

Nella religione cristiana sono stati segnalati casi di dermatite dopo aver portato una croce di legno.

L'allergia era dovuta al tipo di legno, *Dalbergia nigra*, che provoca reazioni nei lavoratori che lo usano, come i falegnami. Si segnala infine un raro caso di allergia all'olio sacro usato nel battesimo, una reazione fototossica in un neonato.

Dermatosi infettive

Micosi e follicoliti

Un aumentato rischio di infezione è correlato a bagni rituali prima della preghiera, uso di scarpe di plastica o condivisione delle scarpe: si può avere intertrigine tra le dita, dermatofitosi plantare, raramente candidosi e altro. Infezioni possono derivare da dermatofiti e altri funghi presenti sui tappeti di preghiera o nei bagni. Una possibile causa di diffusione dell'infezione è la mancanza di asciugatura immediata dei piedi, l'uso di calze sintetiche e calzature che non lasciano respirare i piedi.

Orf

Infezione della pelle dovuta al parvovirus che colpisce pecore e capre. Durante l'Hajj quando questi animali vengono sacrificati può aversi un aumento dei casi di infezione da parvovirus (orf) in seguito al contatto diretto con gli animali infetti.

Infezioni varie

Si segnalano infezioni in seguito a circoncisione rituale. Altre segnalazioni riguardano casi di infezione da herpes, o casi di tubercolosi trasmessa per via salivare anche in ambienti ospedalieri.

In una comunità religiosa nello stato di New York si è osservata un'epidemia da MRSA dovuta all'uso collettivo della sauna e all'assunzione di antibiotici l'anno precedente i sintomi.

Un'altra fonte di germi patogeni può essere l'acqua santa presente all'entrata delle chiese cattoliche romane che può essere contaminata da germi come stafilococco, coliformi, *Pseudomonas*, funghi, muffe e insetti. I livelli di contaminazione sono più alti nelle chiese più frequentate e la principale prevenzione consiste nel ricambio quotidiano dell'acqua o nell'aggiunta di cloro.

Un gran numero di dermatosi è osservato durante il pellegrinaggio alla Mecca, che dura almeno 10 giorni e riunisce due o tre milioni di fedeli, ogni anno. Il clima e le alte temperature insieme al sovraffollamento espongono i pellegrini a rischi per la salute tra cui dermatosi infettive e aggravamento di dermatosi precedenti. Misure preventive consistono nell'indossare un braccialetto medico se si soffre di qualche malattia, usare creme solari, indossare scarpe comode ed idratarsi frequentemente.

Malattie della pelle autoinflitte e stimate

Deliri a contenuto religioso o mistico sono abbastanza frequenti, specie nei soggetti con schizofrenia, e possono portare a forme di autolesionismo. Manifestazioni cutanee associate a deliri religiosi sono rare. Viene riportato un caso di lesioni ulcerate al palmo che il paziente si era autoinflitte pur ritenendo fossero di origine divina.

Si parla di stimmate riferendosi a segni che compaiono spontaneamente nelle zone che riportano alle ferite di Gesù Cristo durante la crocifissione. Casi di stimmate religiose sono rari in letteratura e spesso molti di questi trovano spiegazioni organiche come la sindrome di sensibilizzazione autoeritrocitaria o porpora psicogena, caratterizzata dalla comparsa di lesioni dolorose in presenza di malattie psicologiche o stress. Anche casi di ematidrosi e emolacria, sudorazione di sangue e sangue nelle lacrime dei pazienti, possono essere state interpretate come stimmate.

Altre manifestazioni

Rari casi di disturbi legati all'assunzione di ostie o pane azzimo in soggetti celiaci sono stati segnalati, così come reazioni asmatiche in un soggetto atopico durante il restauro di una cattedrale dovute alle proteine d'uovo presenti nel rivestimento dei muri.

Casi di ipovitaminosi per la vitamina D sono comuni nelle persone che coprono costantemente il corpo come le donne musulmane o le ebreo ortodosse, limitando quindi l'esposizione della pelle ai raggi solari.

Ipoovitaminosi da carenze nutrizionali sono presenti in comunità dove alcuni alimenti non vengono utilizzati, ad esempio un caso di scorbutto è stato segnalato all'interno della Chiesa di Scientology associato ad una dieta priva di frutta e verdura.

1. Kluger N. [Les dermatoses dévotionnelles \[Devotional dermatoses\]](#). Ann Dermatol Venerol. 2012;139:309-20; French.

Approfondimenti di dermatologia 2020

Coronavirus: cosa fare?

Publicata il 16/3/2020

Alla luce dei recenti provvedimenti governativi tutta l'Italia è stata dichiarata "zona arancione" o meglio "zona protetta", per cui le restrizioni adottate in precedenza solo nelle cosiddette "zone rosse" ora sono obbligatorie per tutti i cittadini.

Il decreto del governo, dal titolo [#iorestoacasa](#), in vigore dal giorno 10 marzo fino al giorno 3 aprile 2020, estende le misure adottate nei giorni precedenti per la regione Lombardia (e alcune province dell'Emilia Romagna, Piemonte e Veneto), a tutta l'Italia.

Un successivo [decreto](#), firmato l'11 marzo dal Presidente del Consiglio, in vigore fino al 25 marzo, contiene altri obblighi e raccomandazioni che tutti i cittadini dovranno seguire per evitare una ulteriore diffusione del virus.

A tale proposito pubblichiamo alcune locandine con le principali [raccomandazioni](#) da seguire e le risposte alle [domande](#) più frequenti sui nuovi provvedimenti presi dal governo che potrete trovare, insieme ad altro materiale utile, sul sito del [Ministero della Salute](#):



SALUTE.GOV.IT/NUOVOCORONAVIRUS



DOMANDE FREQUENTI AI TEMPI DEL CORONAVIRUS

• POSSO USCIRE DI CASA?

Bisogna stare a casa. Si può uscire solo per andare al lavoro, per cose davvero necessarie come fare la spesa per mangiare o per motivi di salute.

• POSSO INCONTRARE ALTRE PERSONE?

Sì, per motivi di lavoro, salute o per necessità, mantenendo la distanza di almeno 1 metro.

• COSA DEVO FARE SE NON STO BENE?

Chi ha tosse e febbre maggiore di 37,5°C deve rimanere a casa, limitare al massimo i contatti con gli altri e telefonare al medico curante. Non andare al pronto soccorso.

• COME MI COMPORTO SE SONO IN QUARANTENA O AFFETTO DAL CORONAVIRUS?

È assolutamente vietato muoversi da casa. In caso di necessità, rivolgersi alle autorità sanitarie.

• POSSO ANDARE DA AMICI O PARENTI?

È vietato formare gruppi in luoghi aperti o chiusi. Se si deve andare da amici o parenti per fornire loro assistenza, si deve usare la massima precauzione, sapendo che si rischia il contagio, per noi e per loro. Si deve quindi mantenere almeno 1 metro di distanza dagli altri.

• POSSO PORTARE IL CANE IN GIRO?

Sì, nelle vicinanze della propria abitazione e per il tempo strettamente necessario.

• POSSO ANDARE A TEATRO, AL MUSEO O AL CINEMA?

No, manifestazioni, eventi e spettacoli sono sospesi.

• POSSO FARE SPORT O ANDARE A VEDERE UNA PARTITA?

No, le attività sportive sono sospese e saranno chiuse palestre, piscine e centri sportivi. È consentito svolgere attività motorie all'aperto mantenendo molto la distanza dalle altre persone ed evitando assolutamente attività sportive in gruppo.

• POSSO ANDARE A MESSA?

No, le funzioni religiose sono sospese. I luoghi di culto sono aperti, purché si mantenga la distanza di un metro.

• IL MIO DATORE DI LAVORO MI PUÒ

CHIEDERE DI ANDARE IN UFFICIO?

È raccomandato di promuovere il lavoro da casa e periodi di congedo e ferie.

• POSSO PORTARE MIO FIGLIO A SCUOLA?

POSSO ANDARE ALL'UNIVERSITÀ?

No, sono chiuse scuole e università. Si possono svolgere lezioni a distanza, tenendo conto delle esigenze degli studenti con disabilità.

• SONO UN MEDICO SPECIALIZZANDO, ANCHE I MIEI CORSI SONO SOSPESI?

No, non sono sospesi i corsi per i medici specializzandi, di formazione specifica in medicina generale e le attività dei tirocinanti delle professioni sanitarie.

• I LOCALI SONO APERTI?

Bar, pub e ristoranti possono restare aperti tutti i giorni, dalle 6 alle 18. In tutti i locali sono vietate le attività di intrattenimento o ludiche, come la musica dal vivo.

• E I NEGOZI?

I negozi sono aperti. Va evitato lo shopping. Si entra nei negozi per acquistare i beni necessari e si torna a casa.

• E LE FARMACIE?

Le farmacie sono aperte.

• E I CENTRI COMMERCIALI? I GRANDI SUPERMERCATI?

Nei giorni festivi e prefestivi, sono chiuse le medie e grandi strutture di vendita e i negozi presenti all'interno dei centri commerciali e dei mercati.

• MA NON RISCHIO IL CONTAGIO?

In tutti i luoghi va garantita la distanza di sicurezza di almeno 1 metro, pena la sospensione dell'attività.

• COSA RISCHIO SE NON RISPETTO QUESTE INDICAZIONI?

Commetti un reato e rischi l'arresto fino a tre mesi o un'ammenda fino a 206 euro, salvo che il fatto costituisca un reato più grave.

#IORESTOACASA



Quindi sono superate le distinzioni tra zone rosse, gialle e il resto dell'Italia: il numero di contagiati, ricoverati negli ospedali e deceduti ha purtroppo superato il limite di sicurezza, portando il governo ad adottare questo provvedimento di blocco dell'intera nazione: la maggior parte delle attività sono vietate, si raccomanda di restare a casa e di uscire solo per seri motivi, le scuole e le università sono chiuse, la maggior parte degli esercizi commerciali sono chiusi, così come cinema, teatri, e musei, e molto altro.

E nel frattempo anche la WHO ha dichiarato lo stato di pandemia a proposito della diffusione mondiale del coronavirus

Quarantena o isolamento?

Per quarantena si intende un periodo in cui persone sane, che possono essere state esposte ad una malattia contagiosa, vengono separate e costrette a non spostarsi dalla zona di residenza per vedere se possono ammalarsi. Se nei tempi antichi indicava un periodo di 40 giorni, adesso il periodo di separazione dipende dal tempo di incubazione dell'agente patogeno.

Nel caso del nuovo coronavirus il tempo consigliato è di almeno 14 giorni, anche per chi è stato e proviene dalle regioni dove il virus è comparso prima: si tratta di una quarantena obbligatoria con "sorveglianza attiva" e costante controllo medico.

Si parla invece di isolamento quando una persona malata di una malattia infettiva viene separata dalle persone sane per evitare che altre persone possano essere contagiate.

Secondo le nuove disposizioni del Ministero della Salute raccolte in un [vademecum](#) (aggiornato al 7 marzo 2020):

"Le tipologie di soggetti che devono essere messi in isolamento domiciliare per 14 giorni e sono monitorati al domicilio (o in struttura dedicata in caso di domicilio inadeguato) sono:

1) Contatti stretti di caso (v. definizione C.M. 6360 del 27/2)

- Contatti asintomatici, (a cui non è necessario effettuare il test):isolamento fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso (quarantena);
- Contatti paucisintomatici (ILI) a cui va eseguito il test; in caso di risultato positivo: isolamento fino a negativizzazione del test e scomparsa dei sintomi;
- Contatti paucisintomatici (ILI) a cui va eseguito il test; in caso di risultato negativo: isolamento fino a 14 giorni dall'ultimo contatto con il caso.

2) Pazienti che vengono dimessi dall'ospedale clinicamente guariti, ancora COVID-19 positivi".
ILI: Influenza-Like Illness (Sindromi Simil-influenzale)

Chi e dove si rischia di più?

In generale, in una popolazione, i soggetti più a rischio di ammalarsi e non riuscire a guarire dal nuovo coronavirus sono le persone anziane magari con altre patologie e i soggetti immunodepressi.

Invece i luoghi dove il rischio di contagio è più alto sono sicuramente quelli più affollati e soprattutto ospedali e pronto soccorso, dove è possibile venire a contatto con persone con sintomi simil influenzali non sempre riconosciuti come dovuti al nuovo coronavirus.

Inoltre da considerare che sono stati individuati casi di persone asintomatiche. ma positive al virus, quindi in grado di trasmettere la malattia.

Quali test si usano per la diagnosi?

Per prima cosa in presenza di sintomi specifici il primo passo è quello di eseguire un tampone faringeo o nasale, cioè prelevare dalla mucosa della faringe o del naso un campione di secrezione con un bastoncino di cotone. Il campione inserito in un tubo sterile viene poi inviato nei centri autorizzati ad eseguire i test diagnostici.

Per la diagnosi del nuovo coronavirus sono utilizzati due tipi di test. Al momento in cui si presentano i sintomi è possibile identificare la presenza del virus utilizzando kit per RT-PCR: in pratica il materiale genetico del virus (RNA) viene estratto e funziona da stampo per la sintesi di DNA che a sua volta viene sottoposto ad amplificazione. In presenza del virus il test consente di

individuare specifiche sequenze amplificate, assenti se il test è negativo. Lo svolgimento del test dura qualche ora.

Possono esserci casi di falsi positivi e falsi negativi, per questo i test vengono ripetuti più volte nel tempo prima della diagnosi definitiva.

In assenza di sintomi e se questo test è negativo si può procedere alla ricerca degli anticorpi per stabilire se la persona non è mai venuta a contatto con il virus oppure è guarita, ed il virus non è più presente nell'organismo.

Questo ha importanza per la ricerca del cosiddetto "paziente zero" cioè il primo portatore del virus in una comunità.

In parallelo si devono valutare i sintomi clinici anche attraverso esami del sangue e soprattutto analisi radiografica a livello dei polmoni.

Come proteggersi?

Oltre alle raccomandazioni che si possono leggere sul sito del Ministero della salute, le cose da fare dipendono da vari fattori.

Il personale medico e infermieristico e tutti coloro che sono a contatto diretto con persone contagiate dal virus dovrebbero indossare dispositivi protettivi come mascherine, occhiali e abiti idonei.

Le mascherine da utilizzare in questi casi sono del tipo N95 ma il loro uso dovrebbe essere ristretto al personale sanitario che deve curare i pazienti con sintomi da coronavirus.

Invece le mascherine chirurgiche servono soprattutto ad evitare che persone con sintomi da coronavirus possano disperdere nell'ambiente il virus con le goccioline (droplets) emesse con la tosse e gli starnuti.

In generale è raccomandabile evitare di recarsi in luoghi dove è presente l'infezione, il contatto diretto con persone ammalate, superfici e oggetti su cui potrebbe essere presente il virus.

Ricordiamo che il virus non sopravvive utilizzando normali procedure di pulizia e disinfettanti come alcool o amuchina, ma può essere vitale per alcune ore, se non eliminato con la disinfezione.

Il virus non passa attraverso la pelle ma solo attraverso le mucose, anche quelle degli occhi.

Un altro consiglio utile è quello di ventilare spesso i luoghi chiusi in cui viviamo, anche se non si conosce molto su come e quanto il virus riesce a sopravvivere fuori dagli organismi viventi, sembra probabile che una buona aerazione diminuisca il rischio di contagio (vedi [qui](#)).

Ricordiamo di lavare spesso le mani con acqua e sapone e asciugarle bene e, soprattutto, la principale raccomandazione rimane sempre quella di "rimanere a casa" il più possibile: il virus si trasmette da persona a persona!

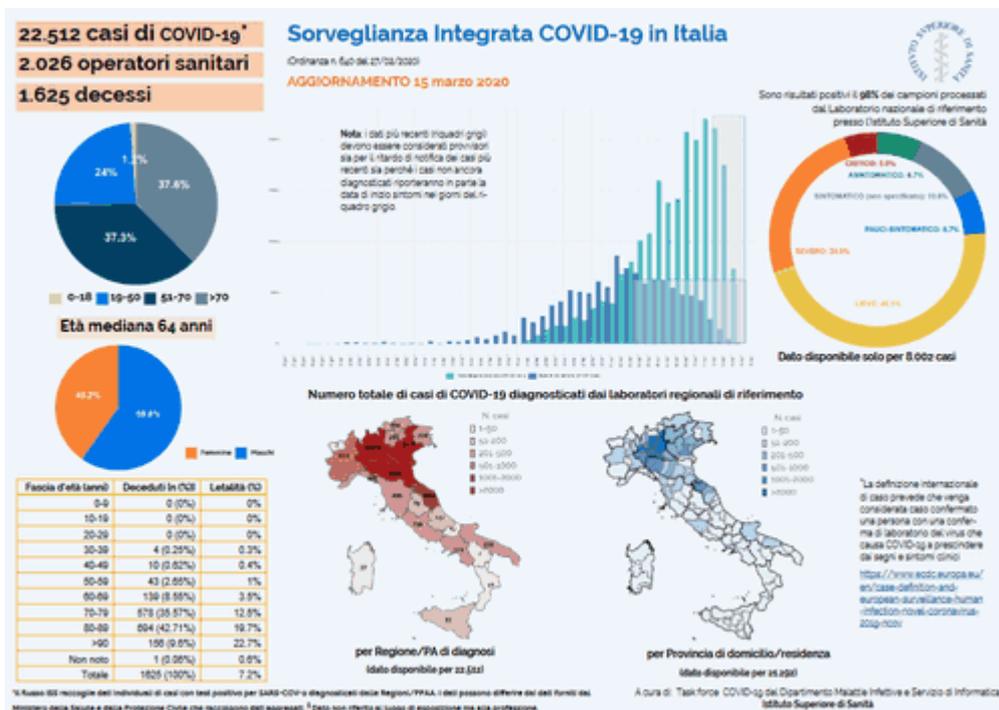
Quanto è pericoloso?

Il coronavirus è adesso presente in numerose nazioni tanto che la stessa WHO ha decretato lo stato di [pandemia](#). All'11 marzo il numero dei contagiati nel mondo ha superato i 118.000 casi con oltre 4200 decessi: a questo [link](#) è possibile seguire l'andamento della diffusione del virus nel mondo.

Secondo le ultime stime (ma ricordiamo che si tratta di un virus nuovo per cui ogni giorno ci sono novità e nuove ricerche che, in alcuni casi, smentiscono quello che si sapeva!) l'infezione da coronavirus è lieve nell'81% dei casi, grave nel 14% dei casi e critica nel 5% dei casi.

Il tasso di letalità (rapporto tra decessi e persone contagiate), se consideriamo i dati dell'epidemia in Cina, è del 2.3% in generale, del 14.8% nei pazienti di età superiore agli 80 anni, 8.0% in quelli di età compresa tra 70 e 79 anni e del 49% nei casi più critici (persone con altre patologie gravi).

In Italia invece il tasso di letalità sembra essere molto più alto. Secondo i dati relativi all'11 marzo 2020, il tasso di letalità generale sarebbe del 5.4% e questo potrebbe essere dovuto a fattori tecnici relativi alla raccolta dei dati, al numero di tamponi eseguiti oppure ad una maggiore pericolosità del ceppo di virus presente nel nostro paese: a questo [link](#) è possibile seguire l'andamento della diffusione del virus in Italia.



Ci sono ancora molte cose da capire su questa malattia, la cui diffusione è favorita dalla facilità con cui le persone possono spostarsi da un continente all'altro (vedi [qui](#)). Intanto potrebbe essere questa l'occasione per "migliorare la sorveglianza internazionale, la cooperazione, il coordinamento e la comunicazione e riuscire così ad essere meglio preparati per rispondere a future minacce" (vedi [qui](#)).

L'infezione da coronavirus è al momento un problema da affrontare con tanta attenzione a livello

mondiale e da non sottovalutare: la sua gestione rappresenta un banco di prova per governi e strutture sanitarie che possono elaborare piani di contenimento delle infezioni, utili anche in futuro. Minimizzare il problema è davvero un rischio.

Fitonutrienti con la dieta e prevenzione dei tumori cutanei

Pubblicata il 20/10/2020



I fitonutrienti, sostanze presenti in alimenti di origine vegetale, sono metaboliti secondari delle piante e possono avere un effetto preventivo nei confronti di varie malattie favorendo il buon funzionamento del corpo umano.

Esistono circa 25.000 fitonutrienti appartenenti a differenti classi di fitochimici come polifenoli, acidi fenolici, flavonoidi, diarilalcanoidi, carotenoidi, lignani, antocianine, cumarine, terpeni e steroli. Significative quantità di fitonutrienti sono contenuti in vegetali e frutta e in altri alimenti come noci, fagioli, tè, e cereali integrali.

I fitonutrienti contribuiscono ad intensificare la salute cardiovascolare, gestire il diabete, ed offrono chemioprevenzione ma non agiscono come farmaci per trattare le malattie anche se molti ricercatori suggeriscono che il loro consumo può essere correlato anche a un ridotto rischio di cancro. Molteplici studi in vitro e in vivo hanno evidenziato significative caratteristiche anti-infiammatorie, antiossidanti, e antiangiogeniche dei fitochimici dietetici contro i tumori cutanei.

Una review raccoglie informazioni sui vantaggi del loro uso, la loro biodisponibilità ed i meccanismi molecolari che agiscono nella prevenzione del cancro della pelle. I risultati ottenuti finora sono allo stadio preclinico ed ulteriori studi potranno confermare o meno la loro validità negli esseri umani (1).

Resveratrolo

Fonti principali - Uva, arachidi, poligono giapponese (*Reynoutria japonica*), mirtilli, pino silvestre.

Principali azioni e bersagli - Azione anticancro, antiinfiammatoria, antiangiogenica; spazzino di specie reattive all'ossigeno (ROS), antiproliferativa.

Studi effettuati in vitro ed in vivo suggeriscono che il resveratrolo possa svolgere attività antitumorale. Mostra però scarsa biodisponibilità in seguito a somministrazione orale per cui gli studi sono stati indirizzati verso la somministrazione per via topica, sotto forma di crema. Oltre a migliorare idratazione, luminosità ed elasticità della pelle, il resveratrolo facilita la guarigione di pelle fotodanneggiata in combinazione con vitamina E e baicalina (flavonoide estratto dalla pianta di Scutellaria).

Curcumina

Fonti principali - Curcuma (rizoma di *Curcuma longa*).

Principali azioni e bersagli - Antiossidante, antiinfiammatoria, anticancro, antiproliferativa, regolazione del ciclo cellulare.

Numerosi studi in vitro ed in vivo in modelli animali mostrano che la curcumina possiede attività antitumorale contro il melanoma. La tollerabilità e la sicurezza rendono la curcumina un possibile farmaco naturale per trattare tumori cutanei.

Acido ursolico

Fonti principali - basilico, rosmarino, timo, mele, frutti di bosco, origano, menta piperita, prugne.

Principali azioni e bersagli - antiinfiammatoria, antiossidante, chemiopreventiva, antiproliferativa.

Gli studi condotti finora sono limitati ai modelli in vitro mentre non ci sono stati studi clinici nell'uomo relativi ai tumori cutanei. Uno studio ha mostrato che la somministrazione di liposomi di acido ursolico a soggetti sani determinava un aumento di ceramide nella pelle.

Genisteina

Fonti principali - soia.

Principali azioni e bersagli - arresto del ciclo cellulare, antiinfiammatoria, antiossidante, anticancro.

La genisteina è il più abbondante fitoestrogeno nella soia ed ha un forte effetto anti-infiammatorio, anti-ossidante ed anti-tumorale. Gli effetti di prevenzione del cancro riguardano tumori come neuroblastoma, tumore del seno, e tumori cutanei melanoma e non melanoma. Sia in vitro che in vivo previene tumori della pelle indotti dai raggi UV e il fotoinvecchiamento.

Indolo-3-carbinolo

Fonti principali - cavolini di Bruxelles, broccoli, cavolfiore.

Principali azioni e bersagli - anticancro.

È ampiamente presente nella famiglia delle Crucifere e mostra attività in vitro in linee cellulari di tumore della prostata, del seno, e del polmone. Induce apoptosi ed arresto del ciclo cellulare in cellule di melanoma sensibilizzate dai raggi UVB. Inibisce la proliferazione di cellule di melanoma umane e in un modello di topo aumenta le sensibilità ai chemioterapici.

Capsaicina

Fonti principali - peperoni, peperoncino verde messicano, piri piri (peperoncino africano), peperoncini habanero.

Principali azioni e bersagli - anticancro, chemiopreventiva, antiinfiammatoria, antiossidante, pro-carcinogenica.

La capsaicina è la spezia più popolare nel mondo. È un acido fenolico che conferisce il gusto piccante ai peperoncini di vario tipo. Non è chiaro se la capsaicina debba essere considerata un agente carcinogeno o chemiopreventivo. Infatti in uno studio la capsaicina topica promuoveva la carcinogenesi in topi trattati con TPA mentre in un altro studio si riportava che la capsaicina topica non promuoveva la crescita di tumori cutanei nei topi e leggermente inibiva la formazione di papilloma. Ad oggi non ci sono studi sull'uso topico della capsaicina nel cancro della pelle. Da considerare che l'uso topico di questa sostanza può determinare effetti avversi a livello cutaneo quali dolore pungente, eritema e bruciore che potrebbero limitare l'uso contro il cancro della pelle.

Silimarina e silibinina

Fonti principali - cardo mariano.

Principali azioni e bersagli - malattie epatiche, chemoterapeutica, anticancro, antiangiogenica, induzione di apoptosi.

La silibinina si ottiene dal cardo mariano ed è la molecola bioattiva nel complesso della silimarina. Risulta scarsamente biodisponibile per cui il suo utilizzo è limitato. Per migliorarne l'assorbimento i ricercatori hanno provato a sviluppare nuove formulazioni, sotto forma di nanosospensioni. La silimarina è stata usata per le malattie del fegato e molti studi clinici hanno mostrato effetti chemoterapeutici su vari tipi di cancro, compresi quelli cutanei: in uno studio ha mostrato di prevenire i tumori della pelle, indotti da UV, in un modello di topo di fotocarcinogenesi. In vari studi ha mostrato attività inibitoria nei confronti di numerose molecole coinvolte nella carcinogenesi di tumori cutanei.

Epigallocatechina-3-gallato

Fonti principali - Tè verde.

Principali azioni e bersagli - antiinfiammatoria, antiproliferativa, anti cancro, antiossidante, antieritema.

EGCG (Epigallocatechina) è il principale composto polifenolico contenuto nel tè verde. La sua attività antiinfiammatoria deriverebbe dalla capacità di inibire numerose molecole coinvolte nell'infiammazione come COX, lipossigenasi, ossido nitrico indotto da UV e perossido d'idrogeno, causando una sottoregolazione delle vie di segnalazione MAPK. EGCG è stato usato in studi clinici umani per la prevenzione dei tumori cutanei. Al momento, studi condotti in topi presentano risultati contrastanti in relazione alla via di somministrazione, orale o topica.

L'attività protettiva della via topica era confermata in uno studio su volontari umani per valutare la capacità dei fenoli del tè verde di proteggere dall'eritema indotto da radiazione UV. In generale i risultati di vari studi suggeriscono che l'EGCG topico è più efficace nella prevenzione del cancro della pelle rispetto alla formulazione orale.

Eugenolo

Fonti principali - Cannella, basilico, foglie di alloro, chiodi di garofano, noce moscata.

Principali azioni e bersagli - antiossidante, antiproliferativa, spazzino di Ros, antiinfiammatoria, immodulatrice, induttore di morte cellulare.

Composto fenolico che si trova in abbondanza nella cannella, basilico, basilico, foglie di alloro e noce moscata. Mostra attività antiossidante e antiproliferativa inibendo la formazione di ROS e la perossidazione dei lipidi. L'eugenolo topico blocca l'infiammazione regolando varie molecole proinfiammatorie. Nei topi, la somministrazione sia orale che topica di eugenolo diminuisce l'incidenza di papilloma. Una formulazione come nanoemulsione al 2%, per uso topico, ha mostrato una forte attività antiinfiammatoria se paragonata al piroxicam topico (antiinfiammatorio non steroideo).

Acido caffeico fenetil estere

Fonti principali - Propoli.

Principali azioni e bersagli - anticancro, antiinfiammatoria, immunomodulazione, antiossidante.

Il CAPE (Acido caffeico fenetil estere) è la principale molecola bioattiva della propoli, sostanza prodotta dalle api. Mostra in vitro attività antitumorale contro vari tipi di cancro: polmonare, del colon, glioma, del pancreas, del seno, carcinoma epatocellulare, gastrico, colangiocarcinoma e melanoma. Può agire come un agente di chemioprevenzione per il tumore cutaneo, come è stato osservato in vitro e in modelli animali.

Luteolina

Fonti principali - sedano, olive, carote, peperoncini.

Principali azioni e bersagli - Antiangiogenica, induttore apoptosi, sensibilizzante cellule del cancro, stimolante melanogenesi, inibitore crescita cellulare.

La luteolina, abbondante in vegetali come sedano, olive, carote e peperoncini, esibisce attività anticancro mediante inibizione dell'angiogenesi, apoptosi mediata da caspasi e sensibilizzando le cellule tumorali ai farmaci anticancro. La sua efficacia deve essere studiata in maniera approfondita.

[6]-gingerolo

Fonti principali - zenzero (*Zingiber officinale*).

Principali azioni e bersagli - Antiinfiammatoria, antiossidante, spazzino di Ros.

É ottenuto dalle radici della pianta di zenzero. Alcuni studi hanno mostrato che il gingerolo può inibire la formazione dei papillomi cutanei, può avere azione antiossidante ed inibire varie molecole coinvolte nella segnalazione cellulare. Al momento non sono stati condotti studi clinici in merito all'uso topico del [6]-gingerolo, anche se sono in corso tentativi di inserire la sostanza in nanoparticelle lipidiche per migliorarne la stabilità e favorire il suo uso topico.

Acido caffeico

Fonti principali - caffè, verdure, frutta.

Principali azioni e bersagli - antiossidante, antiinfiammatoria, anticancro, antimigratoria, inibisce EMT (transizione epitelio-mesenchimale).

Ampiamente presente in caffè, frutta e vegetali, è un composto polifenolico bioattivo con forte attività antiossidante, antiinfiammatoria e antitumorale. Sembra svolgere un ruolo nel prevenire l'invasione e la migrazione di cellule tumorali. Da studiare il possibile uso per il trattamento dei tumori della pelle.

Solfuro di allile

Fonti principali - Aglio.

Principali azioni e bersagli - antiossidante, antiinfiammatoria e antiproliferativa.

I solfuri di allile includono diallil solfuro (DAS), diallil disolfuro (DADS) e diallil trisolfuro (DATS) e sono trovati soprattutto nell'aglio. La loro azione antiossidante, antiinfiammatoria e antiproliferativa potrebbe determinare un'azione preventiva rispetto ai tumori della pelle. In uno studio sull'effetto di derivati dell'aglio si osservava che olio di aglio applicato sulla pelle di topi poteva ridurre il numero e l'incidenza dei tumori in una maniera dose dipendente. Tali risultati erano confermati su altri modelli murini di tumori cutanei. Trattamenti con DATS riducevano l'incidenza di papillomi cutanei, inducevano apoptosi in cellule di melanoma e in cellule di basalioma. Al momento però non sono stati condotti studi clinici sull'uomo e non è ben nota la biodisponibilità dei solfuri di allile.

Frutta e verdura nella prevenzione dei tumori cutanei

Secondo i dietologi la frutta dovrebbe essere consumata intera o sotto forma di succhi al 100% per

mantenere il suo contenuto di sostanze nutritive : è stato dimostrato che la frutta contiene vari fitonutrienti con attività anticancro, antimutagena, antiossidante e antiinfiammatoria. Ma quali possono essere i benefici in relazione ai tumori della pelle?

Nella review gli autori considerano in particolare le proprietà di mela, melograno, pomodoro e uva.

Mela (*Malus pumila*)

La polpa della mela contiene acido caffeico, procianidine e catechine mentre la buccia contiene anche quercetina glicoside. Gli effetti di estratti freschi di buccia di mela contro tumorigenesi della pelle indotta da DMBA-TPA (7,12-Dimethylbenz[a]anthracene;12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetato) sono stati studiati in un modello di topo transgenico: ai topi era somministrato l'estratto per due giorni, prima di una dose di DMBA, per tutta la durata della sperimentazione. Dopo 20 giorni di applicazione di TPA, due volte alla settimana, si osservava che i topi che avevano ingerito l'estratto di buccia di mela mostravano una inibizione maggiore del 50% nel numero di papillomi, insieme ad una diminuzione del volume dei tumori. A parte questo però non esistono molti altri studi in modelli animali o umani.

Melograno (*Punica granatum*)

Il frutto del melograno contiene antocianine e tannini idrolizzabili. Il suo effetto sul cancro, compreso quello della pelle, è stato studiato da vari gruppi. In topi CD-1 la somministrazione di estratto di melograno per via topica, seguita da applicazione di TPA, inibiva la risposta infiammatoria del TPA, riducendo eritema e gonfiore: circa il 20% dei topi trattati non sviluppava tumori. Un effetto simile era osservato in topi a cui era somministrato olio di semi di melograno. Estratti di melograno e olio di semi di melograno hanno un effetto protettivo contro i danni da radiazioni UV, come osservato in colture cellulari e su pelle ricostituita.

Pomodoro (*Solanum lycopersicum*)

Gli effetti protettivi sulla pelle da parte del pomodoro sono attribuiti all'elevata presenza di carotenoidi. Il carotenoide principale è il licopene che agirebbe come un ripulitore di radicali liberi. I carotenoidi del pomodoro avrebbero una funzione fotoprotettiva contro le radiazioni UV. Studi condotti in modelli animali murini hanno evidenziato che, dopo 10 settimane di somministrazione di pomodori in topi nudi, sottoposti a danno della pelle con radiazioni UV, i livelli di carotenoidi nella pelle e nel sangue erano più alti nei topi di genere femminile. Così la formazione di papillomi risultava rallentata nelle femmine rispetto ai maschi di topi, nutriti con una dieta contenente

pomodori per 35 settimane e poi esposti ai raggi UV. Da segnalare che nei maschi il numero di tumori risultava inferiore rispetto al gruppo di controllo, mentre nelle femmine non si misuravano differenze.

Uva (*Vitis vinifera*)

Estratti di semi di uva sono stati usati per determinare effetti protettivi contro la radiazione UV: gli estratti erano applicati per via topica sulla pelle, prima di esporre topi nudi ad una radiazione UVB. Al termine si osservava che gli estratti erano in grado di ridurre lo stress ossidativo da raggi UVB. Risultati simili erano visti in altri studi anche su cheratinociti immortalizzati. L'effetto di succo d'uva era misurato in topi trattati con TPA per indurre edema e con DMBA per indurre carcinogenesi. Il trattamento topico e orale con gli estratti riduceva l'edema e la carcinogenesi. L'uva e i suoi componenti mostrano una promettente attività antiinfiammatoria e antitumorale.

Limiti e prospettive future

Le proprietà dei fitonutrienti studiate finora, soprattutto in vitro o in modelli animali, presentano dei limiti: essendo assunti attraverso l'alimentazione hanno una scarsa biodisponibilità, vengono prontamente digeriti ed eliminati dal corpo, per cui hanno un breve periodo di attività farmacologica.

Altro importante limite è la mancanza di bersagli specifici nel trattamento del cancro. I fitonutrienti hanno effetti vari a livello cellulare ma le cellule del cancro, in mancanza di terapie mirate, possono attivare altre vie di segnalazione cellulare.

Sono in corso studi per superare questi limiti, aumentare la stabilità dei fitonutrienti assunti con la dieta, sviluppando nuove formulazioni quali microparticelle o nanoparticelle, e migliorare la precisione dei bersagli a cui sono diretti mediante produzione di derivati semisintetici ed analoghi di fitonutrienti, nuovi sistemi di somministrazione per incrementare l'efficacia, la biodisponibilità e la farmacocinetica dei fitonutrienti negli esseri umani.

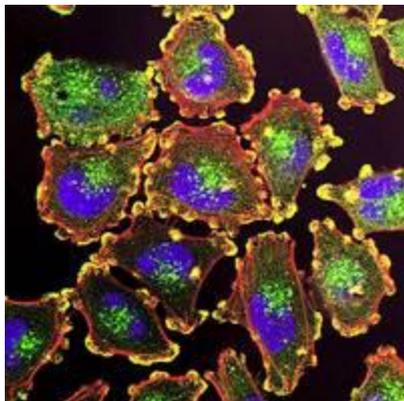
Inoltre altri studi saranno necessari per sviluppare formulazioni topiche utili per la prevenzione e il trattamento dei tumori della pelle (2).

1. Islam SU, Ahmed MB, Ahsan H, et al. [An Update on the Role of Dietary Phytochemicals in Human Skin Cancer: New Insights into Molecular Mechanisms](#). *Antioxidants* (Basel). 2020;9:E916.
2. Ng CY, Yen H, Hsiao HY, et al. [Phytochemicals in Skin Cancer Prevention and Treatment: An Updated Review](#). *Int J Mol Sci*. 2018 ;19:941.

Approfondimenti di dermatologia 2018

Diagnosi senza invasione

Pubblicata il 7/11/2018



Il melanoma rappresenta uno dei tumori cutanei più pericolosi. Sebbene molto più raro rispetto ai tumori della pelle non melanoma, il melanoma determina la maggior parte delle morti correlate ai tumori cutanei.

Nella valutazione della gravità di un melanoma un fattore importante è dato dallo spessore ed una precoce rilevazione del tumore è di fondamentale importanza per la sopravvivenza del paziente.

Al momento il metodo più usato per individuare un melanoma è l'ispezione visuale ed il numero di lesioni benigne escisse necessarie (NNE, number needed to excise) per individuare un melanoma può essere considerato un [marcatore surrogato](#) per misurare l'efficienza dello screening di melanoma. In genere l'NNE varia da 20 a 40 per i medici generici in ospedali non specializzati, da 19 a 28 per i medici generici in ospedali per la cura della pelle, riducendosi a 4 per i dermatologi in reparti specializzati.

Risulta quindi necessario, per ridurre il numero di biopsie non necessarie e ridurre i costi, progettare nuovi strumenti diagnostici non invasivi che siano anche accurati e di aiuto al medico durante gli screening per tumori cutanei.

Uno studio pubblicato dalla rivista Skin Research and Technology ha analizzato pubblicazioni e linee guida relative a strategie diagnostiche non invasive per rilevare il melanoma.

Gli autori hanno confrontato 10 differenti tecniche diagnostiche non invasive suddividendo i dispositivi utilizzati in quattro categorie:

1. Dispositivi per selezione di pazienti nella pratica clinica quotidiana, idonei per scopi di selezione su larga scala e comprendono: Dermoscopia; Dermoscopia digitale sequenziale; Fotografia "total body";

2. Dispositivi per la valutazione di un numero ristretto di lesioni preselezionate atipiche e comprendono: Analisi digitale multipettrale computer assistita; Spettroscopia ad impedenza elettrica; Spettroscopia Raman;
3. Dispositivi per la valutazione di lesioni atipiche in centri specializzati e che richiedono personale specializzato e comprendono: Microscopia confocale a riflettanza; Tomografia multifotonica;
4. Dispositivi ancora ad uno stadio di sviluppo sperimentale o che stanno per entrare nella pratica clinica e comprendono: Spettroscopia graduale laser a due fotoni; Imaging all'infrarosso dinamico e quantitativo.

I dispositivi della categoria 1) richiedono, per la valutazione dei risultati, personale esperto il cui addestramento deve essere continuo nel tempo.

La Dermoscopia fornisce dettagli a livello microscopico includendo l'architettura, le strutture vascolari e la distribuzione di colore nella lesione. Nel tempo è diventata una tecnica usata comunemente dai dermatologi sia in Europa che nel resto del mondo. Serve grande esperienza ma permette di ridurre il numero di nevi benigni escissi.

La Dermoscopia digitale sequenziale integra la comune dermoscopia con la possibilità di raccogliere e conservare immagini dermoscopiche permettendo il confronto delle immagini di una lesione con quelle prese in precedenza, in modo da evidenziare cambiamenti nel tempo. In genere i nevi benigni rimangono stabili nel tempo mentre i melanomi cambiano. Il confronto permette di evidenziare lievi cambiamenti che possono indicare melanomi cutanei. Non è una tecnica utilizzabile invece per le lesioni nodulari atipiche che dovrebbero essere eliminate subito. Una metanalisi conferma l'efficacia della tecnica: su 52.000 lesioni melanocitiche analizzate erano 383 i melanomi individuati con un'alta frequenza di melanomi in situ, inoltre i melanomi invasivi avevano uno spessore non superiore a 1 mm e l'NNE per tutte le lesioni escisse era di 1:15.

La Fotografia "total body" è principalmente utilizzata nei pazienti con molti nevi e permette di individuare nevi nuovi o che subiscono cambiamenti importanti. Un fattore da considerare è l'età dei pazienti: in quelli con età inferiore a 50 anni solo meno di 1% delle nuove lesioni erano confermate essere un melanoma dopo esame istologico, mentre nei pazienti più anziani il 30% delle lesioni erano melanomi. In generale non è stata dimostrata una diminuzione delle biopsie in seguito all'uso di questa tecnica.

I dispositivi della categoria 2) sono utili soprattutto per un ristretto numero di lesioni atipiche. Le ragioni variano secondo il dispositivo e vanno dalla bassa specificità alla lunghezza dell'esame che può durare fino a 20 minuti per singola lesione.

Un esempio di Analisi digitale multipettrale computer assistita è ad esempio il MelaFind per l'analisi di lesioni melanocitiche con almeno una caratteristica clinica o storica di melanoma cutaneo. 10 differenti lunghezze d'onda, dal blu all'infrarosso vicino, irradiano la pelle ed un sistema

di analisi collegato ad un computer misura lo spettro di luce riflessa dal tessuto. L'algoritmo di MelaFind calcola la disorganizzazione morfologica tridimensionale e genera un punteggio diagnostico correlato ad una probabilità di melanoma derivante dal valore predittivo dello studio pilota. Pochi invece i dati derivanti da studi condotti dall'applicazione di MelaFind nella pratica clinica. Il problema principale di questo sistema sarebbe dato dalla bassa specificità.

La Spettroscopia ad impedenza elettrica (EIS) rileva cambiamenti nella dimensione cellulare, forma, orientamento, compattezza e struttura delle membrane cellulari nel tessuto cutaneo applicando una corrente elettrica alternata. Alterazioni del tessuto modificano la capacità delle cellule di condurre e immagazzinare elettricità, una proprietà nota come impedenza elettrica. Uno specifico spettroscopio a impedenza è usato come strumento diagnostico per il melanoma. Un elettrodo viene posto sulla lesione su una superficie di circa 5x5mm. Un algoritmo classifica la lesione dal confronto con la pelle vicina sana e calcola un punteggio in relazione all'atipia osservata. La zona analizzata può avere un diametro tra 2 e 20 mm sulla pelle intatta. Lo studio di validazione condotto nel 2012 su 1951 pazienti con 2416 lesioni mostrava una sensibilità del 96.6% ed una specificità del 34.4%.

Infine la Spettroscopia Raman usa una luce laser per modificare lo stato vibrazionale dei legami molecolari. Lo strumento fornisce una sorta di "impronta molecolare" che può essere usata per identificare un tessuto canceroso. In uno studio clinico preliminare condotto nel 2011 la spettroscopia Raman era stata in grado di classificare e differenziare lesioni maligne e benigne della pelle con una sensibilità tra il 95 e il 99% ed una specificità tra il 15 e il 54%.

I dispositivi della categoria 3) richiedono un lungo addestramento per l'interpretazione corretta delle immagini microscopiche e sono inoltre molto costosi. Sono quindi presenti solo in centri altamente specializzati.

La microscopia confocale a riflettanza in vivo (RCM) è una tecnologia di analisi d'immagine non invasiva in tempo reale ad una risoluzione vicina a quella isto-patologica. Il dispositivo illumina il tessuto mediante una fonte di luce laser puntiforme. La luce riflessa che è emessa dalle distinte strutture della pelle permette la valutazione delle lesioni cutanee. La melanina in genere fornisce il segnale più forte. Per la valutazione di aree più ampie è possibile usare un dispositivo a scansione che offre una visione su sezioni orizzontali a livelli differenti giù fino al derma papillare. Per distinguere i nevi dal melanoma sono stati sviluppati due diversi algoritmi che mostrano valori di sensibilità e specificità simili per numerosi criteri di RCM. In ogni caso l'interpretazione dei risultati richiede un lungo addestramento e i risultati possono variare secondo l'esperienza del medico che esamina.

La Tomografia multifotonica in vivo è una tecnica non invasiva per la valutazione di strutture cellulari ed extracellulari ad altissima risoluzione subcellulare che usa raggi laser a femtosecondi con due o più lunghezze d'onda. I raggi laser stimolano molecole naturalmente fluorescenti presenti nella pelle come NADH, FAD, flavine, porfirine e melanina. Anche il collagene può essere evidenziato inducendo particolari segnali che vengono poi registrati da un rilevatore. In alcuni studi il metodo associato a imaging a fluorescenza mostrava una sensibilità del 100% e specificità del

98% per diagnosi di melanoma.

I dispositivi della categoria 4) sono ancora ad uno stadio sperimentale di sviluppo o stanno per entrare nella pratica clinica.

La Spettroscopia graduale laser a due fotoni eccita spettri di autofluorescenza della melanina senza superare il fondo di fluorescenza di altri fluorofori endogeni della pelle. La melanina è eccitata da impulsi a nanosecondi a due fotoni ad una lunghezza d'onda di 810nm e la fluorescenza generata è misurata da un rivelatore fotone sensibile. Confrontando gli spettri di fluorescenza di pelle normale, nevi melanocitici e melanoma si osservano differenti forme spettrali probabilmente dovute a cambiamenti nella melanogenesi e a differenti contenuti di eumelanina e feomelanina. Sensibilità e specificità risultavano essere del 93.5% e 80.1% rispettivamente. Si tratta comunque di una tecnologia ancora sotto valutazione per un eventuale uso clinico.

L'Imaging all'infrarosso dinamico e quantitativo è una tecnologia basata sulla rilevazione di radiazione elettromagnetica emessa dalla pelle nel dominio infrarosso. La quantità di radiazione emessa dipende dalla temperatura della pelle. Molti tumori cutanei presentano differenze nella temperatura rispetto ai tessuti sani: questo vale soprattutto per il melanoma ed è correlato ad un aumento del metabolismo, neoangiogenesi e infiammazione. La pelle viene raffreddata in maniera uniforme e durante il recupero della temperatura vengono riportate significative differenze nella temperatura tra melanomi e tessuto sano. I melanomi più avanzati presentano una differenza di temperatura più alta rispetto ai tessuti sani. Questo sistema di imaging termico sembra molto promettente anche in relazione allo sviluppo rapido di sensori a costi sempre più bassi.

Molte quindi le tecniche non invasive già in uso o quasi pronte per entrare nella pratica clinica per la diagnosi di tumori della pelle senza biopsia: si tratta di tecniche differenti e che spesso hanno bisogno di strumenti costosi e personale altamente addestrato per essere utilizzate con sicurezza.

La conclusione finale degli autori è che per il momento nessuna delle tecniche descritte è in grado di fornire una diagnosi finale o sostituire completamente l'esame istopatologico nella diagnosi dei tumori cutanei (1).

1. Fink C, Haenssle HA. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* 2017;23:261-271. Review.

Approfondimenti di dermatologia 2016

Intelligenza artificiale: mito o realtà?

Pubblicata il 15/6/2016



Sin dall'avvento dei primi calcolatori elettronici si sono cercati algoritmi capaci di replicare le facoltà decisionali dell'essere umano, al fine di automatizzare ed ottimizzare operazioni di vario tipo quali apprendimento, elaborazione del linguaggio, etc.

Ma che cosa è l'intelligenza artificiale? Col termine intelligenza artificiale (artificial intelligence - AI) si intende la ricerca e la capacità di creare macchine "intelligenti", in particolare programmi per computer che possano in qualche modo imitare le funzioni e le capacità di apprendimento tipiche della mente umana.

Un pò di storia...

L'avvento della AI è storicamente legato al secondo dopoguerra con l'avvento dei primi calcolatori elettronici. In questo periodo gruppi indipendenti di scienziati iniziarono a lavorare su macchine intelligenti. Tra questi si distinse Alan Turing che, in un articolo sulla rivista Mind nel 1950, indicò la possibilità di programmare un computer capace di comportarsi in maniera intelligente (1). Questo spostò l'attenzione dell'AI sulla programmazione più che sulla costruzione di macchine intelligenti in sé.

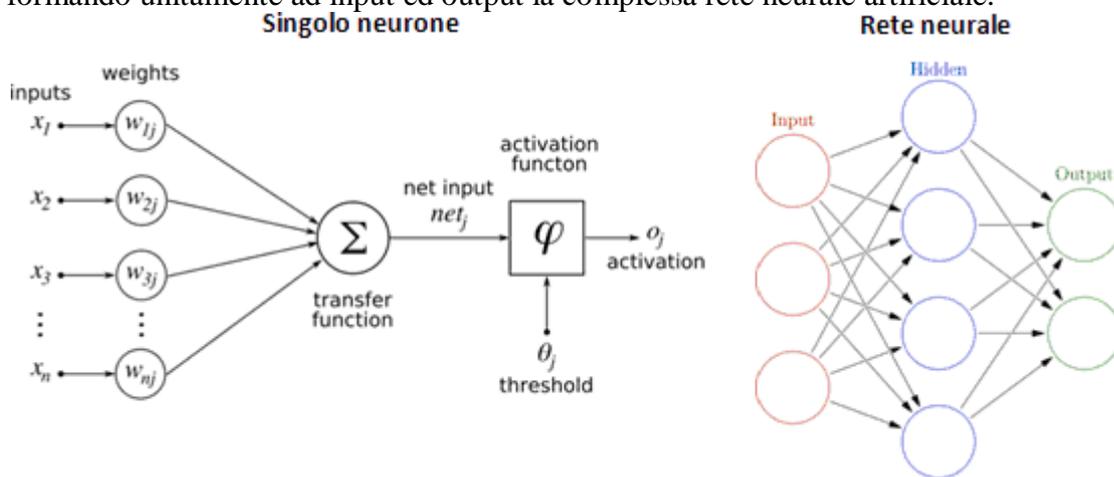
Alan Turing formulò il cosiddetto Test di Turing, una prova che una macchina artificiale avrebbe dovuto superare per essere considerata intelligente, cioè in grado di pensare formulando pensieri coerenti in risposta a domande poste da un interlocutore. Ad oggi il test di Turing sarebbe stato superato da alcuni programmi (un esempio quelli che simulano una conversazione intelligente come [cleverbot](#)) anche se sussistono dubbi in alcuni casi e lo stesso test è stato soggetto a critiche e confutazioni.

Dopo due principali periodi di bassa produttività scientifica, i cosiddetti "inverni della AI", tra il 1974 e il 1980 e tra il 1983 e il 1987, l'AI ha ripreso vigore e nuovi metodi di apprendimento automatico (machine learning), principalmente basati su [reti neurali artificiali](#) (artificial neural networks) (2), ovvero modelli matematici che imitano il funzionamento dei neuroni cerebrali e che sono in grado di trattare fenomeni altamente non-lineari, hanno preso il sopravvento.

Reti neurali artificiali

Generalmente l'unità fondamentale di tali sistemi, il singolo neurone, è composta da più variabili in entrata (input) simili ai dendriti del suo equivalente biologico, da una unità fondamentale che raccoglie gli input pesati sommandoli (la parte centrale del neurone o soma), insieme ad una funzione di attivazione che modella il segnale in uscita. Questa parte costituisce l'assone nell'equivalente biologico. Infine al neurone sono collegati uno o più variabili in uscita (output) similmente alle sinapsi neuronali. I pesi (weights) in ingresso vengono aggiornati ad ogni iterazione dell'algoritmo mediante confronto, ad esempio, con output noti, analogamente a quanto avviene nell'apprendimento umano, e costituiscono al termine della fase di addestramento una sorta di "memoria neurale" appresa dal sistema.

Le singole unità neurali sono quindi connesse insieme in uno o più strati interni (hidden layers), formando unitamente ad input ed output la complessa rete neurale artificiale.

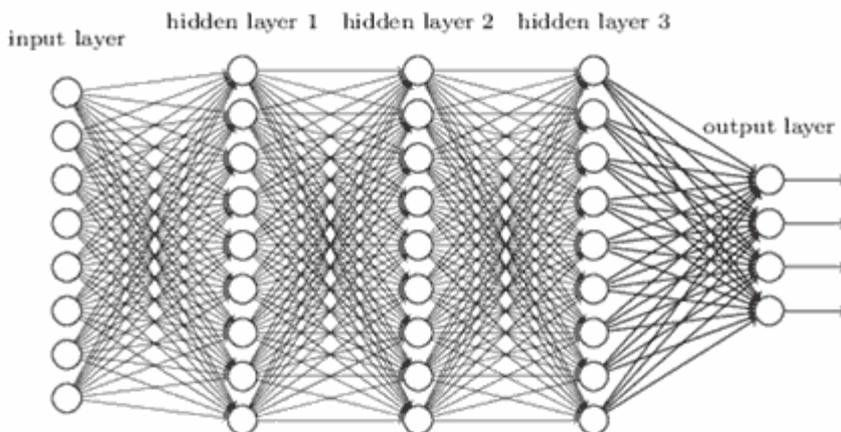


Deep learning

A proposito di reti neurali artificiali, si è svolto di recente (il 9 maggio 2016) presso Il Mario Negri di Villa Camozzi a Ranica (Bg) un seminario tenuto dal dott. Luca Antiga, bioingegnere del politecnico di Milano, ora CEO della società [Orobix](#) di Bergamo.

Il seminario si è incentrato soprattutto sui nuovi sistemi di apprendimento approfondito (deep learning) che si stanno diffondendo nell'ambito delle reti neurali artificiali. Si tratta in sostanza di sistemi in cui la complessità della rete neurale viene aumentata e suddivisa in più livelli - hidden layers - ciascuno dei quali si organizza generalmente in modo da trattare un determinato aspetto della complessità globale.

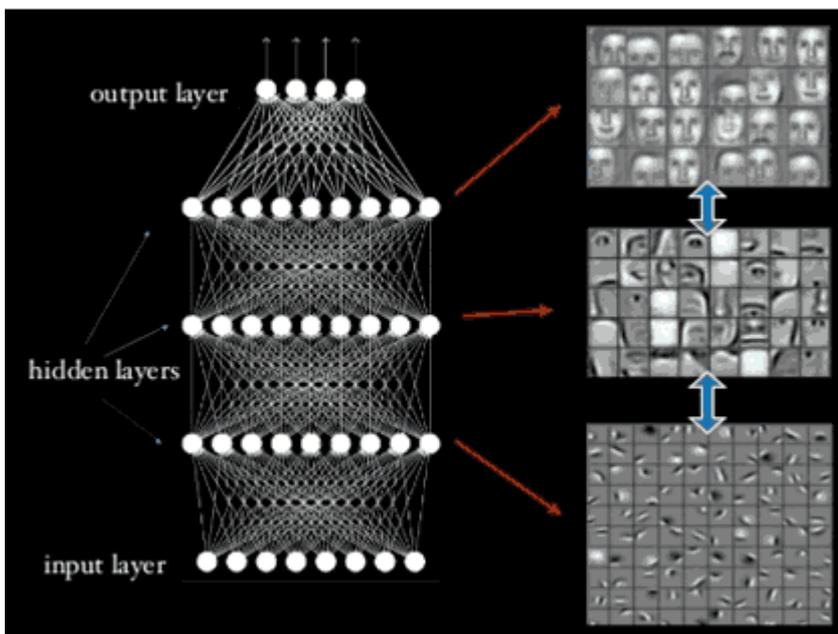
Deep neural network



Esistono numerose applicazioni del deep learning, dal riconoscimento automatico del linguaggio, al riconoscimento di immagini, data mining, etc. Molte di queste vengono già implementate in software e applicazioni commerciali tra cui Google, che si può dire costruito intorno alla AI. In rete si trovano vari [esempi](#) di questo tipo di reti con la possibilità, in alcuni casi, di interazione con l'utente.

Un altro esempio interessante di tali sistemi è dato dalla classificazione automatica di immagini. L'idea è di fornire alla rete neurale "profonda" una serie di immagini con la relativa classificazione al fine di "allenare" la rete e determinare i pesi che costituiranno la "memoria neurale". Questo particolare tipo di reti prende il nome di [convolutional neural networks](#) (3).

Convolutional neural network - classificazione automatica di immagini



Tale architettura fornisce anche un'interpretazione visiva dei risultati intermedi (in ciascuno strato profondo): gli strati più bassi apprendono solitamente le caratteristiche più generali (e.g. bordi, angoli), mentre salendo nella gerarchia si ottengono rappresentazioni più ad "alto livello" (e.g. forme, tratti fisionomici). È possibile vederne [qui](#) un esempio interattivo sulla classificazione delle cifre numeriche.

L'architettura delle reti viste finora appartiene alla categoria del cosiddetto "apprendimento supervisionato" (supervised learning), per il quale è necessario fornire al programma un insieme di dati (input ed output) come esempio per apprendere il problema da risolvere (classificazione,

regressione, ...).

Esistono tuttavia altri tipi di reti, come gli [autoencoders](#), in grado di effettuare un "apprendimento non-supervisionato" (unsupervised learning), ovvero quando non si dispone di un output per un certo insieme di dati in input (e.g. il risultato della classificazione), ma si vogliono ugualmente indagare le caratteristiche o fare operazioni sull'insieme di dati (e.g. presenza di cluster, compressione dell'informazione contenuta, ...) (4).

Reti neurali e Dermatologia

Le potenziali applicazioni delle reti neurali artificiali nel campo della medicina ed, in particolare, della dermatologia sono molteplici. Dalla classificazione automatica di immagini cutanee, alla valutazione di lesioni a rischio (e.g. melanoma ed altri tumori cutanei) alla creazione di modelli predittivi in ambiti specifici.

Il Centro Studi GISED è da tempo interessato a questo ambito di indagine a cui ha già contribuito con due lavori. Il primo ha riguardato lo sviluppo di un sistema predittivo per identificare pazienti con buona probabilità di rispondere al trattamento con laser ad eccimeri nella vitiligine, anticipando la possibile durata dei trattamenti (5). Il secondo ha riguardato una ri-analisi dei dati di uno studio caso-controllo per fattori legati all'acne giovanile, al fine di identificare possibili pattern e associazioni interessanti di variabili mediante l'uso di mappe semantiche (6).

In futuro sarà sicuramente un campo di interesse il riconoscimento automatico di lesioni cutanee, sia nell'ambito di applicazioni quali "[Clicca il Neo](#)", sia come parte integrata di sistemi più complessi di indagine total body.

Cosa ci attende in futuro...

Da tempo l'uomo si interroga sulla possibilità di creare macchine autonome, capaci di assolvere a compiti solitamente attribuiti esclusivamente all'uomo. Isaac Asimov, padre si può dire della robotica, nei suoi romanzi di fantascienza ha precorso i tempi vedendo la possibilità di creare macchine intelligenti. Il "cervello positronico" di cui erano dotati i suoi robot sembra non essere poi così lontano. Di recente i ricercatori di IBM hanno, infatti, annunciato lo sviluppo di un nuovo tipo di [microprocessore resistivo](#) che può accelerare di ben 30.000 volte la velocità di apprendimento dei deep neural networks, aprendo quindi nuove frontiere di sviluppo della AI.

Il dato di fatto è che nella corsa alla AI sono già stati raggiunti innumerevoli traguardi, dal riconoscimento vocale, alla traduzione linguistica automatica, al riconoscimento di volti e forme, a sistemi di guida automatica, con risultati spesso paragonabili a quelli umani. La ricerca, che prima vedeva le reti neurali artificiali come una sorta di scatola chiusa (black box), utile ai soli fini predittivi e da cui non era possibile estrarre alcuna informazione, ora si sta aprendo sempre di più allo studio di ciò che avviene all'interno di tali sistemi complessi, come nel caso dei convolutional neural networks, dove le immagini intermedie aiutano a comprendere ciò che la rete neurale sta apprendendo.

Anche Google ha fatto esperimenti in questa direzione, spingendosi persino più in là come nel caso del programma [DeepDream](#), sviluppato dai propri ricercatori, che hanno modificato il software di riconoscimento immagini per produrre rappresentazioni intermedie del processo. Il risultato è stato una serie di immagini oniriche e psichedeliche che, suggeriscono i ricercatori, possono essere

considerate qualcosa di simile ai sogni di un computer. Naturalmente sono solo considerazioni a posteriori di un processo puramente meccanico e deterministico come quello che un programma può generare.

Se ancora restano molti i problemi tecnologici da risolvere, è anche vero che non siamo mai stati più vicini di ora alla conquista della AI.

Bibliografia

1. Turing, A.M. (1950). Computing machinery and intelligence. *Mind*, 59, 433-460.
2. https://it.wikibooks.org/wiki/Intelligenza_artificiale/Reti_neurali
3. <http://ufldl.stanford.edu/tutorial/supervised/ConvolutionalNeuralNetwork/>
4. <http://ufldl.stanford.edu/tutorial/unsupervised/Autoencoders/>
5. Cazzaniga S, Sassi F, Mercuri SR, et al. Prediction of clinical response to excimer laser treatment in vitiligo by using neural network models. *Dermatology*. 2009;219:133-7.
6. Grossi E, Cazzaniga S, Crotti S, et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:96-100.

Approfondimenti di dermatologia 2013

Omeopatia e dermatologia

Pubblicata il 15/2/2013

Un po' di storia



L'omeopatia nasce alla fine del XVII secolo ad opera di un medico tedesco, Samuele Hanheman. Uomo di grande cultura, Samuele Hanheman abbandonò la professione medica dopo essersi reso conto che le scarse conoscenze e le terapie del tempo spesso provocavano gravi danni nei pazienti curati dai medici. Nel 1790 iniziò ad osservare che somministrando sostanze curative in un soggetto sano comparivano i sintomi della malattia che le sostanze dovevano curare. A questo punto ribaltò il ragionamento e arrivò ad elaborare un principio che recitava: "Una serie di sintomi si può curare con la sostanza che li produrrebbe in una persona sana." Nel caso di sostanze davvero pericolose come l'arsenico l'uso diretto poteva però essere molto pericoloso per cui fu necessario diluirle. Hanheman ipotizzò quindi che una diluizione dei suoi rimedi poteva migliorarne l'effetto, riducendone gli effetti collaterali. L'idea finale era che se una sostanza provocava un danno poteva anche guarirlo, ma in piccole dosi.

A ciò si aggiunse la convinzione che le sostanze, oltre che diluite, dovessero essere anche sottoposte a scuotimento o succussione in un processo totale che prese il nome di dinamizzazione.

Fece in seguito altri esperimenti somministrando vari rimedi a persone sane e registrando gli eventuali sintomi osservati: da queste osservazioni derivò la convinzione che lo stesso rimedio dato ad un malato avrebbe curato gli stessi sintomi.

Il termine Omeopatia cioè sofferenza simile fu utilizzato per la prima volta nel 1807 e nel 1818 fu pubblicato il primo trattato sull'omeopatia detto Organo dell'arte medica, seguito da Materia medica pura, sei volumi che descrivevano 67 rimedi omeopatici ed i sintomi che guarivano.

Il primo ospedale omeopatico fu aperto a Lipsia nel 1883. L'omeopatia divenne molto di moda conoscendo un grande successo dovuto anche in parte all'incapacità della medicina convenzionale

di curare in maniera efficace. Con l'affermarsi di una medicina scientifica basata sempre più sull'uso delle sperimentazioni cliniche, con la scoperta delle vaccinazioni e la comprensione che molte malattie sono causate da agenti batterici o virali, l'omeopatia non si dimostrò capace di vantare analoghi successi ed il suo uso iniziò a declinare finché anche l'insegnamento dell'omeopatia venne abolito dalle facoltà di Medicina.

Negli anni 20 del secolo scorso l'omeopatia conobbe una ripresa e fu studiata ed utilizzata in Germania all'interno di un programma sanitario che cercava di combinare la medicina tradizionale e la medicina moderna tedesca. Una sperimentazione clinica molto ampia fu avviata ma l'esito della ricerca non poté essere pubblicato per lo scoppio della Seconda Guerra Mondiale. I risultati non furono resi noti ma in un rapporto dettagliato il dottor Fritz Donner, collaboratore del progetto, affermò che nessuno dei trial forniva prove favorevoli alle terapie omeopatiche.

A differenza della medicina "scientifica" che è andata progressivamente trasformandosi dai tempi di Hanheman, l'omeopatia non sembra essere molto cambiata. I rimedi utilizzati possono derivare da piante, animali, materiale patologico (batteri, pus, vomito, tumori, feci, verruche) ed altre fonti che includono fenomeni immateriali (raggi X e campi magnetici). I principi attivi vengono diluiti in maniera estrema secondo la teoria che la diluizione aumenta la potenza del prodotto.

Qualche notizia utile

Le diluizioni

L'omeopatia non può essere confusa con la fitoterapia, infatti anche nei casi in cui alla base del rimedio ci sia una sostanza di origine vegetale, essa alla fine risulterà fortemente diluita rispetto alla tintura madre iniziale secondo il principio che "soluzioni meno concentrate forniscono rimedi più efficaci". Le soluzioni diluite possono essere date direttamente al paziente oppure depositate su granuli di zucchero, vere compresse omeopatiche.

È importante capire l'entità delle diluizioni dei rimedi omeopatici: le diluizioni successive possono essere di un fattore dieci alla volta (1X) oppure anche di un fattore cento (1C) alla volta. Esistono preparati con diluizioni variabili da 1X a 30C ed oltre: una soluzione 30C sarà talmente diluita da non avere alcuna molecola di sostanza iniziale, in pratica "un grammo di sostanza iniziale finisce diluito in un volume pari a 714 milioni di miliardi di volte quello del Sole".

La memoria dell'acqua

Ma se le soluzioni sono talmente diluite da non contenere altro che acqua come spiegare il loro meccanismo di azione? Gli omeopati affermano che l'acqua venuta a contatto con le molecole delle varie sostanze disciolte sarebbe in grado di ricordare le sostanze stesse, mantenendo quindi le loro proprietà curative. A proposito la stessa rivista Nature nel 1988 aveva pubblicato, pur con qualche perplessità, un articolo che riportava dati sperimentali relativi alla capacità di una soluzione acquosa di anticorpi anti-IGE con diluizione $10^{(-120)}$ (!) di mantenere il proprio effetto quando messa a contatto con granulociti basofili determinando degranolazione degli stessi. In effetti in seguito

nessuno è stato in grado di riprodurre gli esperimenti descritti e la rivista Nature è stata costretta a pubblicare un editoriale dal titolo: "[High dilutions experiments: a delusion](#)".

La dermatologia omeopatica

Ma vediamo come e se questi rimedi, venduti adesso in tantissime farmacie e prescritti da medici anche in Italia, possono funzionare in presenza di malattie dermatologiche.

Il loro crescente uso da parte di pazienti non è accompagnato da un adeguato numero di pubblicazioni su riviste scientifiche, quindi sottoposte alla cosiddetta "peer review" cioè una revisione da parte di altri ricercatori.

Un recente articolo pubblicato sulla rivista [British Journal of Dermatology](#) ha esaminato la letteratura scientifica relativa a trial clinici controllati condotti negli ultimi 50 anni da Gennaio 1962 fino ad Aprile 2011 e riguardanti terapie omeopatiche per il trattamento di malattie dermatologiche. I dati sono stati ricavati da database online quali Medline, Pubmed, Current Contents, HomInform (Glasgow), testi specialistici e contatti con produttori omeopatici. Questi i risultati. In tutto gli autori hanno individuato 25 studi clinici controllati, di questi sono stati esclusi quelli con misura degli effetti non riproducibile, quelli che usavano erbe invece di prodotti omeopatici, e i report duplicati.

Sono rimasti 12 studi clinici così divisi:

Dermatite atopica: 3 studi clinici.

- Un piccolo studio randomizzato contro placebo in giovani adulti (18-35 anni) con dermatite atopica. Nessuna significativa differenza tra i gruppi.
- Uno studio osservazionale comparativo multicentro prospettico su 135 bambini con lieve a moderata dermatite atopica: 48 trattati con prodotti omeopatici e 87 con terapie convenzionali. Nessuna significativa differenza tra i gruppi.
- Uno studio osservazionale aperto che comparava trattamento omeopatico e convenzionale in bambini trovava miglioramenti simili nei due gruppi quando la valutazione era fatta da pazienti o genitori, mentre nella valutazione dei medici il miglioramento era maggiore nel gruppo omeopatico.

Ulcere gambe: 1 studio clinico.

- Un piccolo studio clinico aperto contro placebo per valutare gli effetti delle terapie omeopatiche in pazienti con ulcere alle gambe. Non c'erano significative differenze tra i pazienti che presentavano guarigione completa nel gruppo omeopatico e nel gruppo di controllo, trattato con terapie convenzionali.

Afte: 1 studio clinico.

- Uno studio aperto contro placebo in cui si studiava l'efficacia di due dosi di omeopatia individualizzata nel trattamento di minori recidive di ulcere aftose. Circa 100 pazienti furono seguiti per 6 giorni e fu misurata l'intensità del dolore ai giorni 4 e 6. Il dolore risultava minore nel gruppo omeopatico.

Dermatite da radiazioni: 1 studio clinico.

- Uno studio randomizzato contro placebo per valutare l'efficacia del trattamento omeopatico per reazioni cutanee durante la radioterapia per cancro al seno. Le pazienti furono divise in due gruppi, uno trattato con omeopatici e l'altro con placebo. Entrambi i gruppi ricevevano anche un farmaco topico con fluocortolone. I risultati erano a favore dell'omeopatia durante la radioterapia ed il recupero ma l'analisi complessiva dei quattro esiti attesi non dava differenze significative alla fine delle 10 settimane di follow-up.

Candidiasi vulvovaginale recidiva: 1 studio clinico.

- Uno studio clinico randomizzato paragonava per un mese itraconazolo contro omeopatia classica. Le donne trattate con il farmaco convenzionale avevano meno fastidi e raggiungevano prima uno stato libero da candida rispetto a quelle trattate con omeopatia. Lo studio aveva comunque alcuni limiti tra cui la cecità non sicura e l'alto livello di abbandoni.

Dermatite seborroica: 1 studio clinico.

- 41 pazienti ricevevano o placebo o una combinazione di prodotti omeopatici. A 10 settimane si evidenziava una significativa differenza tra il placebo ed i gruppi attivi. L'analisi della metodologia utilizzata rivelava alcune insufficienze: l'alto grado di abbandoni e la mancanza di inclusione dei dati relativi agli abbandoni suggerisce che i risultati possono non essere così significativi come indicato.

Prurito uremico: 1 studio clinico.

- Uno studio clinico randomizzato doppio-cieco che paragonava rimedi omeopatici con placebo in pazienti con prurito uremico. I pazienti erano seguiti per 60 giorni dopo l'inizio del trattamento. I punteggi medi relativi al prurito diminuivano in maniera significativa nei due gruppi ad ogni osservazione. Il numero dei responders era più alto nel gruppo omeopatico ma il gruppo placebo era costituito da persone più anziane e soggette a più dialisi rispetto all'altro gruppo.

Verruche: 3 studi clinici.

- Due studi clinici randomizzati terapia omeopatica contro placebo in pazienti con verruche comuni. Principale esito atteso la completa scomparsa delle verruche. I risultati ottenuti non erano significativi nei due studi.
- Uno studio clinico più piccolo con randomizzazione non certa non mostrava differenze significative nei tassi di scomparsa delle verruche tra i gruppi confrontati.

In conclusione gli autori affermano che, pur essendo le terapie omeopatiche sempre più usate, sono pochi gli studi controllati che ne accertino l'efficacia e per alcune condizioni (es. psoriasi e mollusco contagioso) mancano completamente.

La scarsità di tali studi e la mancanza di dati omogenei rende anche difficile la raccolta e l'analisi dei risultati. In generale l'evidenza prevalente è che questi rimedi si comportino allo stesso modo dei placebo di controllo. In alcuni casi sembrano essere superiori ma solo in alcuni punti intermedi. Gli studi risultano di scarsa qualità, spesso la randomizzazione non è descritta o poco chiara.

Gli autori individuano comunque un aspetto positivo nell'uso delle terapie omeopatiche: i pazienti si rivolgono agli omeopati perchè sentono di ricevere più attenzioni e più aiuto da un punto di vista umano e sentono di partecipare in maniera più attiva al processo di guarigione.

Le terapie omeopatiche non sembrano, almeno dagli studi esaminati, essere efficaci in campo dermatologico: non c'è evidenza di una loro superiorità nei confronti del placebo o altri interventi di controllo. Per arrivare a conclusioni più sicure sarebbero comunque necessari studi su larga scala e replicati in maniera indipendente.

Altri studi

Non sono numerosi gli articoli pubblicati su Pubmed relativi a trattamenti omeopatici di condizioni dermatologiche. Molti di questi descrivono casi singoli o studi piccoli difficilmente generalizzabili. Un articolo del 1999 descrive una serie di malattie dermatologiche per cui venivano riportati risultati positivi dall'uso di rimedi omeopatici: dermatite seborroica, acne, cheratosi attinica, herpes, verruche e varicella. L'autrice segnala che si tratta di "case report" che utilizzano spesso trattamenti per via sistemica e raramente per via topica. Inoltre le prescrizioni tengono anche conto delle caratteristiche personali oltre che del tipo di malattia. Se per un medico è difficile spesso comprendere le ragioni dell'uso di questi rimedi è comunque importante essere consapevoli che i pazienti ricorrono a queste terapie o vorrebbero farlo. Tra le ragioni non ultima la percezione che si tratta comunque di terapie prive di effetti collaterali dannosi.

Altri studi non hanno invece dimostrato effetti benefici ad esempio nel trattamento di verruche o nella prevenzione di ematomi dopo la rimozione chirurgica della vena safena.

Uno [studio](#) pubblicato nel 2012 sulla rivista British Journal of Dermatology analizza gli studi clinici

controllati relativi ai trattamenti omeopatici per l'eczema. L'autore dello studio, il dr. E. Ernst, è un medico che per molti anni ha praticato l'omeopatia e che studia le terapie alternative utilizzando i metodi dell'evidence based medicine. L'articolo individua 3 studi clinici idonei: uno randomizzato e due non randomizzati giungendo alla conclusione che gli studi erano metodologicamente deboli e che nessuno dimostrava l'efficacia dell'omeopatia. Gli stessi studi clinici erano stati esaminati nell'articolo del 2011 riportato prima, simili le conclusioni.

La rivista The Lancet ha pubblicato nel 2005 uno [studio](#) per capire se gli effetti clinici dell'omeopatia possono rientrare nel cosiddetto effetto placebo. Gli autori hanno confrontato studi clinici omeopatici e convenzionali placebo-controllati, analizzando i possibili errori derivanti da metodi inadeguati e pubblicazioni selettive. Nella maggior parte dei casi gli autori giungono alla conclusione che gli effetti visibili utilizzando terapie omeopatiche sono compatibili con un effetto placebo, mentre in presenza di trattamenti convenzionali i benefici sono correlati a specifici effetti delle terapie utilizzate. L'articolo era accompagnato da un breve editoriale della rivista dal titolo significativo: [The end of homeopathy](#).

Da considerare anche possibili problemi correlati all'uso di queste terapie alternative. Ad esempio la possibilità di peggioramenti dovuti all'interruzione delle terapie convenzionali, oppure all'uso di preparazioni contaminate da sostanze pericolose. In USA le preparazioni omeopatiche sono vendute come integratori alimentari e non soggette a regolazione e controllo da parte della FDA. In Italia invece dall'anno scorso i rimedi omeopatici dovranno essere registrati presso l'AIFA come veri e propri farmaci.

Al momento la medicina scientifica non trova evidenze certe di benefici nel trattamento omeopatico di condizioni dermatologiche, eppure il mercato della medicina omeopatica si allarga con fatturati che aumentano ogni anno. I farmaci omeopatici sono considerati innocui, privi di effetti collaterali, portatori di una "energia guaritrice", prescritti da terapeuti che trattano in maniera più umana il paziente, ascoltandolo e quindi assicurandolo sul fatto di essere preso in cura in maniera completa. Il successo di una medicina basata su scarse evidenze scientifiche potrebbe essere spiegato, in parte, dalla richiesta avanzata sempre più dai pazienti di una medicina più umana e dalla confusa credenza che "omeopatico" sia simile a "naturale" e quindi meno nocivo dei farmaci tradizionali.

Per approfondire:

Alcuni libri e articoli utili per approfondire l'argomento:

1. Jay W. Shelton. Homeopathy. How it really works. Prometheus books. 2004
2. Simon Singh, Edzard Ernst. Aghi, pozioni e massaggi. La verità sulla medicina alternativa. Rizzoli. 2008
3. Giorgio Dobrilla Le alternative. Guida critica alle cure non convenzionali. Avverbi edizioni. 2008
4. Bhuchar S, Katta R, Wolf J. Complementary and alternative medicine in dermatology: an overview of selected modalities for the practicing dermatologist. Am J Clin Dermatol. 2012; 13:311-7.

5. Simonart T, Kabagabo C, De Maertelaer V. Homoeopathic remedies in dermatology: a systematic review of controlled clinical trials. *Br J Dermatol.* 2011;165:897-905.
6. Smolle J. Homeopathy in dermatology. *Dermatol Ther.* 2003;16:93-7.
7. Stibbe JR. Homeopathy in dermatology. *Clin Dermatol.* 1999;17:65-8.
8. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, et al. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366:726-32.
9. Ernst E. Homeopathy for eczema: a systematic review of controlled clinical trials. *Br J Dermatol.* 2012 ;166:1170-2

Uso di droghe: riconoscere i segni cutanei

Publicata il 13/12/2013



Nel 1970 il [British Medical Journal](#) pubblicava un articolo dal titolo "[Skin lesions in drug addicts](#)", un primo tentativo di raccogliere e descrivere le manifestazioni cutanee associate all'abuso di sostanze stupefacenti o droghe. Venivano descritte lesioni ai siti di iniezione, orticaria, ulcere necrotiche, teleangectasia, tatuaggi fatti per coprire le iniezioni, cheloidi, iperpigmentazione.

Nel 2013 uno studio pubblicato sulla rivista [J Am Acad Dermatol](#) riporta alcuni dati inquietanti sull'abuso di droghe illecite da parte soprattutto di ragazzi a partire dall'età di 12 anni. Spesso la giovane età e lo stigma sociale derivante dall'uso di droghe limita la comunicazione con i medici: risulta quindi importante che i dermatologi riconoscano i segni cutanei della tossicodipendenza in modo da trattare in maniera adeguata i pazienti.

Segni cutanei dell'abuso di droghe

Segni traccia (Track marks): sono tipiche macchie evidenti lungo le vene usate per iniettare le droghe per via intravenosa. Derivano da ripetute iniezioni, aghi rotti, e irritazione da droghe o adulteranti, in genere a livello del braccio non dominante. A volte però vengono usati differenti siti di iniezione (fossa poplitea, vene dorsali dei piedi, e vene inguinali) oppure droghe quali la cocaina che non lasciano segni di questo tipo.

Rigonfiamenti cutanei: in alcuni casi le sostanze possono essere iniettate per via intradermica o sottocutanea, (in maniera accidentale o perchè le vene sono sclerosate) dando origine a rigonfiamenti della pelle che lasciano cicatrici irregolari, leucodermiche e atrofiche su cui possono svilupparsi cheloidi.

Sindrome della mano gonfia: si osserva la presenza di edema sul retro delle mani, una delle cause può essere l'aggiunta di chinina, un adulterante dell'eroina.

Tatuaggi di fuliggine: sono causati dall'iniezione di carbone e fuliggine, derivanti dal riscaldamento della droga e degli aghi, nel derma. A volte questi segni sono ricoperti da tatuaggi commerciali.

Iperpigmentazione da laccio emostatico: si osserva quando il laccio emostatico viene lasciato stretto per troppo tempo.

Iperpigmentazione da laccio emostatico: si osserva quando il laccio emostatico viene lasciato stretto per troppo tempo.

Alcune droghe: qualche notizia in generale...

Cocaina



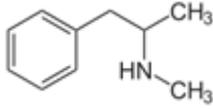
Alcaloide in grado di causare sensazioni di euforia, aumentata confidenza e di benessere e determinare tachicardia, ipertensione, alterato stato mentale e midriasi. Viene prodotta a partire da una pianta, l'*Erythroxylum coca*, e trattata con numerose sostanze chimiche per dare una polvere solubile in acqua che, dopo diluizione, può essere iniettata, inalata e ingerita per via orale. La forma free-base, detta anche "crack", viene prodotta per neutralizzazione della cocaina idrocloruro con sodio bicarbonato o ammoniaca con acqua. I sintomi indotti dal crack sono più rapidi ed intensi, il suo uso è più facile ed economico e questo spiega il drammatico incremento del suo uso.

Eroina



Oppiaceo che causa euforia, dipendenza, depressione respiratoria e miosi. Viene sintetizzata a partire dalla morfina, sostanza estratta dal *Papaver somniferum*, dando come forme più comuni una polvere bianca o una sostanza nera appiccicosa detta "carbone nero". Una volta disciolta l'eroina può essere iniettata oppure, in presenza di eroina più pura, inalata e fumata.

Metanfetamina



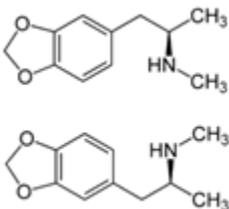
Sostanza ad azione simpaticometica derivata dall'efedrina o pseudoefedrina, causa euforia, ansietà, aumentata energia, aggressione, agitazione psicomotoria, allucinazioni e gravi sintomi da astinenza. Può essere iniettata, fumata o inalata.

Cannabis



Il suo uso determina alterazione dell'umore e viene prodotta dalle gemme e dai fiori della pianta di Cannabis sativa. Il composto attivo è il delta-9-tetraidrocannabinolo. Nel corso degli anni risulta aumentata di circa 5 volte la forza della cannabis o marijuana che può essere fumata o mescolata con altre droghe.

Ecstasy



Il suo uso determina euforia, sensazione di confidenza, ad aumento delle sensazioni corporee. Il principale ingrediente è la 3,4-metilendioossimetanfetamina, ma altre droghe possono essere mescolate. E' un composto sintetico derivato dal safrolo, un olio essenziale contenuto in numerose piante.

... e sintomi cutanei associati al loro uso

Cocaina: vari sono i sintomi, quali alitosi, salivazione, tagli e bruciatore sulle labbra, perdita delle sopracciglia, ipercheratosi palmare e lesioni distruttive del setto nasale (dovute a ischemia dopo inalazione della cocaina). Sempre nel naso si può avere la comparsa di verruche tipiche, causate da infezione da HPV (Human papilloma virus), spesso presente sulle banconote usate per inalare la droga. Descritti molti tipi di vasculiti anche gravi e pseudovasculiti con effetti distruttivi a livello

del naso. Inoltre sono stati riportati alcuni casi di AGEP e SJS forse dovuti ad adulteranti aggiunti alla droga. L'uso di cocaina può mascherare o indurre sclerodermia. Infine l'abuso di cocaina può determinare allucinazioni tattili che portano a "delusions of parasitosis" e escoriazioni neurotiche.

Eroina: circa il 4% degli utilizzatori di eroina sviluppa orticaria che può durare alcuni giorni. Alcuni soffrono di intenso prurito specialmente sul viso e sui genitali. Sono stati riportati casi di ulcere e cellulite necrotizzante dei genitali dopo iniezione della droga. Altre reazioni descritte includono pemphigus vegetans, eritema fisso da farmaco, necrolisi epidermica tossica, eritema migrante necrolitico e acanthosis nigricans.

Metanfetamine: segni cutanei associati sono xerosi, prurito, intenso odore del corpo, perdita di peso, invecchiamento precoce e iperidrosi. Una forma particolare di malattia dei denti detta "Meth mouth" con sviluppo di carie, erosioni dello smalto iniziando dalla linea gengivale. Inoltre si possono avere allucinazioni tattili con conseguenti lesioni della pelle ed invecchiamento precoce. Sono riportati anche casi di acne e eruzioni lichenoidi da farmaco.

Cannabis: l'uso di cannabis può determinare una forma di arterite da cannabis che si presenta come necrosi periferica degli arti inferiori, dovuta probabilmente all'effetto di vasocostrizione del principio attivo (il delta-9-tetraidrocannabinolo) o di qualche contaminante come l'arsenico. È molto frequente negli adulti con meno di 50 anni e può essere associata al fenomeno di Raynaud e necrosi delle dita.

Ecstasy: pochi gli effetti cutanei riportati. Casi di eruzione acneiforme con papule e pustole sul viso simile ad una dermatite periorale e un caso di psoriasi guttata comparso dopo 4 giorni dall'assunzione di ecstasy.

Le infezioni

Altri effetti secondari associati all'uso di droghe per via intravenosa includono le infezioni della pelle e del tessuto molle (SSTI), derivanti da iniezioni sottocutanee, uso di siringhe infette, iniezioni di miscele eroina-cocaina, richiamo di sangue in siringhe sporche prima dell'iniezione. I patogeni più comuni sono Staphylococcus aureus, varie specie di streptococchi e patogeni orali e della pelle. Patogeni orali come Eikenella corrodens possono causare infezioni dovute all'abitudine di pulire l'ago o la pelle con la saliva. È possibile la diffusione di infezioni da patogeni non comuni come Clostridium tetani e botulinum, ed altre specie di Clostridium. Tra le cause di infezione l'uso di eroina contaminata da spore che non vengono distrutte dal riscaldamento della droga, anzi il calore favorisce la germinazione delle spore e la produzione di tossine nella pelle e nei muscoli.

Molti i casi di fascite necrotizzante riportati: in uno studio su 107 casi circa il 55% erano consumatori abituali di droghe. Spesso non sono presenti bolle emorragiche, tossicità sistemiche o crepitio palpabile ma in caso di dolore o ipertermia/ipotermia è prudente fare una esplorazione chirurgica in soggetti con cellulite e forte dolore.

Comuni sono anche le infezioni fungine incluse le dermatofitosi. Candidiasi disseminata è riportata

tra i consumatori di eroina che usano il succo di limone per sciogliere la droga: il succo di limone contaminato da lieviti determinava febbre alta, mialgie, e mal di testa con comparsa di noduli dolorosi sullo scalpo e successiva alopecia.

In alcuni casi si possono avere casi di pseudoaneurismi scambiati per ascessi cutanei ad esempio quando le droghe sono iniettate in un arteria.

Sostanze aggiunte

Reazioni avverse possono essere anche causate da sostanze aggiunte intenzionalmente o contaminanti involontari. Ad esempio diluenti (es. talco, mannitolo, gesso), sostanze inerti aggiunte per aumentare il volume della droga: la loro iniezione può provocare la formazione di corpi granulomatosi. Adulteranti sono sostanze farmacologicamente attive usate per aumentare gli effetti delle droghe: esempi sono il chinino, lidocaina, anfetamina, caffeina, eroina, scopolamina, idrossizina, lassativo e difenilidrammina.

Un comune adulterante è il levamisolo, aggiunto alla cocaina al momento della sua produzione per potenziarne gli effetti ed aumentare i livelli di dopamina. Il levamisolo è un antiparassitario usato negli allevamenti animali mentre negli esseri umani viene usato per trattare alcune malattie anche gravi (negli Stati Uniti fino al 1999, anno in cui è stato ritirato per gli effetti avversi quali neutropenia, agranulocitosi e vasculite).

Il levamisolo aggiunto alla cocaina determina casi di agranulocitosi con porpora retiforme, lesione necrotica a livello dell'orecchio esterno e delle guance, e a livello delle estremità inferiori. Il problema di questa sostanza è che, data la sua breve emivita (5-6 ore), è difficile rilevarla nel sangue dei pazienti ed è necessario l'uso di strumenti quali gas-cromatografo o spettrometro di massa (3).

Per approfondire:

1. Kreek MJ, Levran O, Reed B, et al. [Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics](#). J Clin Invest. 2012;122:3387-93.
2. Atreya RV, Sun J, Zhao Z. [Exploring drug-target interaction networks of illicit drugs](#). BMC Genomics. 2013;14 Suppl 4:S1.
3. Vollum DI. [Skin lesions in drug addicts](#). Br Med J. 1970; 2: 647-50.
4. Sim MG, Hulse G, Khong E. [Injecting drug use and skin lesions](#). Aust Fam Physician. 2004;33:519-22.
5. Bernardo G, Bittencourt F.V, & L., Sebe L.F. 2006. [Skin manifestations of illicit drug use](#). Anais Brasileiros de Dermatologia, 81, 307-317.
6. Hennings C, Miller J. Illicit drugs: What dermatologists need to know. J Am Acad Dermatol. 2013;69:135-42.
7. Lentz CW. Drug abuse continues to inflict its harm "skin deep". J Burn Care Res. 2012 Jan-Feb;33(1):e12-3.

Approfondimenti di dermatologia 2012

Piante pericolose per la pelle

Pubblicata il 23/3/2012



Le piante contengono migliaia di sostanze chimiche o principi attivi, non tutti conosciuti ed a volte potenzialmente tossici: non sempre ciò che è naturale è sicuro. Oltre alle cosiddette sostanze primarie (lipidi, carboidrati e proteine) le piante sintetizzano numerosi metaboliti secondari spesso prodotti dalla pianta per difendersi e sopravvivere. Alcuni di questi metaboliti possono essere tossici per l'uomo se ingeriti o se vengono a contatto con mucose e cute.

Le principali sostanze "tossiche" prodotte dalle piante includono:

Glicosidi: composti formati dalla combinazione di alcune molecole di zucchero e molecole varie dotate di funzione alcolica (agliconi). Comprendono i glicosidi cianogenetici, glicosidi cardiocinetici, saponine e ranuncolina.

Alcaloidi: sostanze differenti per struttura chimica simili per la natura alcalina con azione eccitante o depressiva a livello del sistema nervoso centrale o autonomo, con azione venefica anche a piccole quantità.

Oli essenziali: sostanze oleose, ad intenso profumo che possono essere assorbite dai tessuti. Sono in genere miscele di composti anche tossici o con azione irritante per pelle e mucose.

Proteine, peptidi, amminoacidi: proteine e peptidi di origine vegetale possono essere tossici. Ad esempio le tossialbumine che possono agglutinare i globuli rossi e la ricina tossica per ingestione.

Acido ossalico e ossalati: le forme solubili dell'acido ossalico sono assorbibili e determinano alterazioni dell'equilibrio del calcio, con danni al meccanismo di coagulazione del sangue. I cristalli di ossalato di calcio a contatto con l'epidermide provocano irritazioni, dermatiti, edemi e per ingestione, gastroenteriti ed ulcere.

Tannini: sostanze a composizione varia, difficilmente digeribili possono provocare disturbi gastrointestinali, se assunte in grandi quantità.

Meccanismi di azione delle tossine vegetali

In generale le tossine vegetali possono agire a livello locale (nella zona di contatto) o sistemico (dopo assorbimento per via respiratoria, gastrointestinale o cutanea-mucosa).

L'azione locale causa irritazioni nelle zone di contatto, dolore, arrossamento e lacrimazione a livello degli occhi, dolore, aumento della salivazione, gonfiore della lingua e della glottide, nel cavo orofaringeo, vomito, dolori addominali, diarrea nel tratto gastrointestinale. Le specie fototossiche determinano reazione locale in seguito all'esposizione alla luce solare.

L'azione sistemica determina sintomi differenti secondo l'organo colpito ed il tipo di tossina implicata: a livello del SNC o periferico si possono avere alterazioni dello stato di coscienza, coma, convulsioni, alterazioni della frequenza cardiaca, delle secrezioni, diametro della pupilla e della motilità intestinale; a livello del cuore, alterazioni del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa, arresto cardiaco; a livello del rene, stanchezza, alterazione della diuresi, edemi, aumento della pressione arteriosa; a livello del fegato, stanchezza, nausea, ittero, colorazione scura delle urine, emorragie; a livello del sangue, anemia, alterazione della composizione del sangue, emorragie.

Modi di esposizione

Molto spesso sono i bambini ad essere coinvolti in esposizioni a piante velenose: la loro naturale curiosità li porta a toccare ed assaggiare qualunque cosa facile da prendere. Le intossicazioni più gravi riguardano però gli adulti soprattutto per la raccolta e l'uso di piante selvatiche per alimentazione o automedicazione.

Spesso le piante vengono confuse con piante velenose oppure vengono utilizzate in modo improprio perchè considerate benefiche o medicinali. Infine ci può essere un uso volontario di specie ad azione stimolante o allucinogena oppure, in rari casi, di specie velenose a scopo criminale.

Le fitodermatiti

Le dermatiti da contatto con specie vegetali sono prodotte dal contatto con la cute di sostanze vegetali quali lattice, linfa, succhi e resine con microcristalli irritanti per la pelle. Possono essere dermatiti professionali, cioè diffuse in categorie di lavoratori che sono spesso a contatto con piante oppure occasionali.

La gravità delle fitodermatiti è correlata al tipo di pianta ed alla stagione: nelle regioni europee le fitodermatiti sono meno gravi che nelle regioni tropicali e l'incidenza è maggiore in primavera ed in estate, quando aumenta la produzione di sostanze tossiche.

Le fitodermatiti possono scatenarsi subito oppure dopo 24-48 ore dal contatto e possono essere aggravate da microtraumi derivanti da spine, aculei che alcune piante utilizzano come sistemi difensivi.

Le fito-fotodermatiti derivano da sostanze che si attivano dopo esposizione ai raggi del sole.

In generale si distinguono fitodermatiti da aggressione diretta o irritative, fitodermatiti allergiche, fitodermatiti fotodinamiche e pseudofitodermatiti, causate da insetti o parassiti presenti sulle piante.

Le fitodermatiti irritative sono localizzate alla zona di contatto, si manifestano al primo contatto, purchè tale contatto sia abbastanza prolungato. Sono tipiche nelle persone che sono spesso a contatto con le piante oppure nei bambini. Lesioni osservabili sono eritema, papule, vescicole, ponfi, lesioni necrotiche.

Le fitodermatiti allergiche non si presentano al primo contatto ma sono necessari vari contatti perchè si abbia la comparsa della reazione allergica. Si distinguono: fitodermatiti da ipersensibilità immediata, meno frequenti che si manifestano con orticaria da contatto, e fitodermatiti da ipersensibilità ritardata, più frequenti e caratterizzate dalla comparsa di un eczema. Nelle fitodermatiti allergiche, inoltre, ci può essere coinvolgimento di regioni diverse dalla pelle.

Cosa fare in caso di fitodermatite?

In presenza di lesioni irritative o caustiche di cute, mucose e occhi, è necessario lavare bene la zona colpita con acqua tiepida, proteggerla con abiti asciutti e rivolgersi, appena possibile, ad un medico.

Alcune semplici regole per limitare possibili danni derivanti dall'uso di piante:

- imparare a riconoscere le piante più comuni;
- fare in modo che i bambini non mettano in bocca parti di piante o usino nei loro giochi vegetali pericolosi;
- usare per alimentazione solo piante sicuramente conosciute;
- evitare l'uso di piante medicinali non ben identificate;
- tenere piante pericolose, bulbi, tuberi, radici e semi lontani dai bambini;
- recidere i fiori sfioriti per evitare formazione di bacche o semi velenosi;
- lavare sempre le mani dopo aver maneggiato le piante ed usare sempre i guanti nei lavori di giardinaggio;



[Piante che possono dare dermatiti da contatto](#)

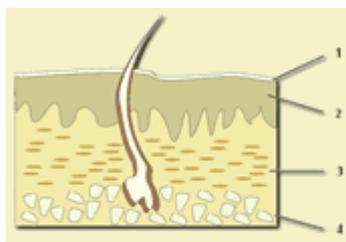
Per approfondire vedi:

1. Bulgarelli G., Flamigni S. Le piante tossiche e velenose. Editore Ulrico Hoepli Milano, 2010.
2. Bianchi A.R. [et al.]. [Le piante degli orti e dei giardini: prevenzione del rischio](#). ISPESL, Roma, 2008.

Approfondimenti di dermatologia 2011

Settima edizione dell'AJCC Cancer Staging Manual: luci ed ombre

Publicata il 18/5/2011



La settima edizione del Cancer Staging Manual [dell'AJCC](#) (American Joint Committee on Cancer) è stata pubblicata nel 2010 e rappresenta un vero cambiamento nello staging (stadiazione) dei carcinomi cutanei non melanoma. È infatti il primo tentativo di utilizzare la Medicina basata sulle evidenze (Evidence Based Medicine) nella compilazione di linee guida per lo staging.

Un gruppo di dermatologi ha esaminato le modifiche introdotte segnalando sia i miglioramenti che le cose definite "impraticabili", rispetto alla precedente edizione.

Vediamo in breve cosa è stato segnalato dai dermatologi in due articoli pubblicati dalle riviste [Journal of Skin Cancer](#) e [Am J Clin Dermatol](#) (1,2).

Gli autori hanno indicato vantaggi e possibili svantaggi della nuova classificazione. Iniziamo con i vantaggi:

1. Il carcinoma di Merkel viene classificato a parte, in maniera simile al melanoma, tenendo conto anche del suo comportamento aggressivo. Un capitolo è dedicato solo al carcinoma di Merkel, creando quindi linee guida separate per questo tumore.
2. Migliorata la stratificazione del tumore primario con l'introduzione di nuove linee guida per la valutazione dello stadio di tumore primario (T): il limite soglia di 2 cm ancora distingue lesioni T1 e T2, ma in presenza di altri fattori di rischio il grado può passare da T1 a T2. Caratteristiche ad alto rischio sono la profondità di invasione, l'invasione perineurale, il grado di differenziamento del tumore e la localizzazione su aree anatomiche ad alto rischio (orecchie e labbra).
3. Per gli stadi T3 e T4, il limite soglia di 5 cm per i tumori T3 è stato sostituito dal coinvolgimento di specifiche sedi anatomiche (mascella, mandibola, orbita, ed osso temporale) mentre per T4, la presenza di invasione extradermica è stata sostituita da coinvolgimento di scheletro assiale ed appendicolare o coinvolgimento perineurale della base del cranio.
4. Migliorata la stratificazione dei linfonodi regionali: oltre alla presenza e assenza di metastasi nodali sono indicati numero, localizzazione (ipsilaterale o controlaterale) e la dimensione dei linfonodi coinvolti. Nella nuova classificazione si definisce N1 la presenza di metastasi minore di 3 cm ad un singolo nodo, N2 indica una metastasi tra 3 e 6 cm ad un singolo nodo o a più nodi. N2 è poi diviso in 3 sottogruppi (a, b, c) in relazione al coinvolgimento di un

singolo nodo ipsilaterale, di più nodi ipsilaterali o di linfonodi controlaterali o bilaterali. N3 invece indica qualunque linfonodo con dimensione maggiore di 6 cm.

5. La categoria di metastasi distante è invariata.
6. Migliore stratificazione del paziente con separazione di tumori piccoli a basso rischio contro tumori ad alto rischio in stadio I contro stadio II.

Questi invece gli svantaggi che gli autori dell'articolo individuano:

1. La classificazione è applicabile a tutti gli altri carcinomi cutanei, anche a neoplasie con comportamento benigno e che non richiedono stadiazione clinica o patologica.
2. L'invasione dello scheletro appendicolare è incluso con lo scheletro assiale e della base del cranio entro T4, mentre il coinvolgimento dello scheletro appendicolare dovrebbe essere classificato come T3.
3. Molti siti anatomici ad alto rischio non sono inclusi. C'è inoltre confusione sulla stadiazione dei tumori della porzione esterna del vermillion del labbro.
4. La profondità dell'invasione non può essere misurata in maniera accurata in biopsie incisionali o superficiali iniziali. Al contrario, molti piccoli SCC cutanei sono rimossi in toto al momento della biopsia iniziale e non meritano investimento di tempo da parte del medico per una completa stadiazione patologica.
5. Le caratteristiche istologiche che costituiscono uno scarso differenziamento non sono ben definite. Presenza di cicatrici o eziologia da infiammazione cronica, varianti di carcinoma verrucoso, e stato di immunosoppressione non sono ben considerati nella classificazione della stadiazione T.
6. Non c'è una chiara discriminazione tra il numero di linfonodi coinvolti contro il progressivo coinvolgimento di bacini linfatici, o tra metastasi di linfonodi regionali o distanti. Nessuna menzione di invasione extracapsulare o micrometastasi.
7. Le metastasi distanti non sono definite in maniera esplicita, ma il testo del capitolo riguarda la diffusione oltre il coinvolgimento nodale verso i siti viscerali come i polmoni. Le metastasi linfatiche molto oltre il bacino nodale regionale potrebbero essere meglio riguardate come metastasi distanti.
8. T4, M1, N2a-c, e N3 qualificano il paziente come stadio IV, perdendo parzialmente la migliorata stratificazione entro le categorie T e N. Edizioni future potrebbero dividere lo stadio IV in sottocategorie.

1. Bueth D, Warner C, Miedler J, et al. Focus Issue on Squamous Cell Carcinoma: Practical Concerns Regarding the 7th Edition AJCC Staging Guidelines. *J Skin Cancer*.
2. Warner CL, Cockerell CJ. The new seventh edition american joint committee on cancer staging of cutaneous non-melanoma skin cancer: a critical review. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12147-54.

Approfondimenti di dermatologia 2010

Grandangolo di dermatologia 2010

Pubblicata il 13/4/2010



Due giorni dedicati al presente e soprattutto al futuro della dermatologia. Dermatologi da tutta Italia e qualcuno anche dall'estero si sono incontrati a Bergamo per discutere di malattie della pelle e dei problemi correlati all'esercizio di questa disciplina medica particolare per natura.

La pelle è sede di malattie proprie e nello stesso tempo luogo dove si manifestano sintomi di malattie presenti in organi anche lontani o reazioni a trattamenti farmacologici. È ciò che ricopre il corpo ed appare agli altri: malattie disfiguranti come ad esempio la psoriasi o la vitiligine, pur non gravi nella maggior parte di casi, possono rendere difficili anche gesti semplici come guardarsi allo specchio o fare una passeggiata al mare d'estate.

Dopo l'intervento introduttivo del dott. Nello Martini a nome dell'Accademia Nazionale di Medicina la prima parte del convegno è stata dedicata al ruolo della Dermatologia nel Servizio Sanitario Nazionale.

Di epidemiologia e prevalenza delle malattie cutanee si è occupato il dott. Luigi Naldi che ha sottolineato l'importanza sociale della malattie che colpiscono la pelle e della necessità di forme di riabilitazione dermatologica in casi di malattie ad andamento cronico. Ancora di problemi connessi al carattere cronico di alcune malattie dermatologiche si è occupato il dott. Enzo Berardesca mentre aspetti più propriamente chirurgici sono stati affrontati dal dott. Fabio Arcangeli.

I nuovi bersagli terapeutici nel trattamento della psoriasi sono stati segnalati dal prof. Alberto Giannetti che ha parlato di nuove molecole in studio e trial clinici correlati.

Passando dai laboratori di ricerca agli ambulatori ospedalieri la dott.ssa Cecilia Pravettoni ha descritto il lavoro ed i problemi di un dermatologo ambulatoriale mentre la dott.ssa Delia Colombo ha parlato dell'esercizio privato della dermatologia.

Dopo la tavola rotonda tra rappresentanti della politica, amministratori della sanità, società dermatologiche ed associazioni di pazienti, il convegno è proseguito nel pomeriggio occupandosi di dermatologia delle prove di efficacia.

La prima sessione del pomeriggio ha visto alcuni dermatologi affrontare problemi più clinici alla luce della cosiddetta medicina delle prove di efficacia: il dott. Luigi Naldi ha parlato di efficacia e

sicurezza nelle strategie di trattamento della psoriasi, di idrosadenite suppurativa si è occupato invece il dott. Vincenzo Bettoli mentre l'ampio capitolo dei laser e del loro uso in dermatologia è stato trattato dal dott. Leonardo Marini. Del ruolo del dermatologo nello sviluppo di nuovi farmaci per le malattie cutanee ha parlato il dott. Carlo Pincelli. Una sessione interattiva a cura del dott. Maurizio Congedo sull'uso di farmaci off label in un caso particolarmente grave di lupus in una giovane ragazza ha sollecitato numerosi interventi da parte dei dermatologi presenti.

La giornata si è conclusa con una serie di interventi dedicati alle reti cliniche e di ricerca nel campo delle malattie cutanee. L'esperienza di Geneskin, rete europea sulle genodermatosi è stata descritta dal dott. Mauro Paradisi. Psocare e Psonet, rispettivamente network italiano ed europeo che raccolgono dati sull'uso dei farmaci sistemici nella cura della psoriasi, sono stati oggetto dell'intervento del Prof Alberto Giannetti mentre del progetto VitiligoCare hanno parlato Jole Airoldi, presidente di Ariv, associazione di pazienti con vitiligine, ed il dott. Mauro Picardo. Al termine il dott. Piergiacomo Calzavara Pinton ha analizzato le interazioni tra reti cliniche ed assistenza sanitaria con particolare riferimento al progetto Psocare.

Due le sessioni della seconda giornata. La prima dedicata alla Terapia cellulare e Cell factory è iniziata con l'intervento del prof. Thomas Hunziker che ha parlato della sua esperienza nella estrazione e coltura di cellule staminali della pelle. I problemi regolatori nell'impiego delle terapie cellulari sono stati argomento dell'intervento della dott.ssa Cristina Pintus, rappresentante dell'AIFA. Al termine la sessione interattiva su terapie innovative e sostenibilità dei loro costi guidata dal dott. Alberto Motulese.

Nell'ultima sessione, Dermatologia all'interfaccia, differenti specialisti hanno evidenziato la necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione di malattie con manifestazioni cutanee. Il dott. Luciano Mariani ha parlato dell'impatto di HPV nei tumori cutanei trattando in particolare il tema del vaccino anti-HPV da poco introdotto in Italia.

L'integrazione tra Farmacia ospedaliera e dermatologo nella gestione delle malattie dermatologiche è stato l'argomento trattato dal dott. GianCarlo Taddei, farmacista degli ospedali Riuniti di Bergamo.

Di dermatologia del trapianto si è occupato il dott. Andrea Peserico evidenziando come l'uso continuo di farmaci immunosoppressori determini effetti collaterali anche gravi a livello cutaneo. Ulcere cutanee e dermatologia vascolare è stato l'argomento trattato dal dott. Massimo Papi.

Il congresso si è concluso con una lettura magistrale del prof. Roberto Labianca su trattamenti oncologici mirati e prospettive, un rapido viaggio tra le nuove terapie cosiddette mirate nel campo della oncologia dermatologica.

È stato questo il primo Grandangolo in Dermatologia che ha visto l'attenta partecipazione di dermatologi e specialisti in qualche modo coinvolti nel mondo delle malattie cutanee con il contributo di politici ed amministratori della sanità pubblica.

Un insieme di operatori che ogni giorno sono a contatto con i malati ma nello stesso tempo cercano di applicare nuove tecniche e conoscenze provenienti dal mondo della ricerca clinica e farmacologica.

L'ampliarsi delle conoscenze sui meccanismi di regolazione a livello cellulare ha determinato lo sviluppo di nuovi farmaci, così la possibilità di coltivare in laboratorio tessuti da cellule della pelle ha aperto nuove prospettive terapeutiche per le quali servono regole ma soprattutto percorsi certi per facilitarne l'uso nella pratica quotidiana. L'auspicio è che gli enti regolatori e la politica in generale sappiano aprire vie alle nuove frontiere della medicina in campo dermatologico, perché la ricerca possa trasformarsi in farmaci e trattamenti utili per il malato.

SJS/TEN: la malattia non finisce con la fase acuta

Pubblicata il 31/7/2010

Nella nostra pagina su [Facebook](#), un gentile utente ha voluto sottolineare le conseguenze a lungo termine della Sindrome di Lyell o Necrolisi tossica epidermica (TEN): il messaggio potrebbe essere così sintetizzato: anche dopo essere guariti dalle manifestazioni acute, la malattia può continuare a far sentire la sua presenza.

Sindrome di Stevens Johnson e Necrolisi tossica epidermica (SJS/TEN) sono rare malattie tra loro correlate, con una incidenza che varia da 1 a 7 casi per milione per anno per la SJS e da 1 a 2 casi per milione per anno per la TEN, che si manifestano all'improvviso, come reazioni avverse a farmaci (vedi [qui](#)). Sono circa 200 i farmaci identificati come possibile causa di SJS/TEN.

I sintomi nella fase acuta riguardano soprattutto l'epidermide e le mucose con distacco dermo-epidermico anche esteso e erosioni mucose. Informazioni più dettagliate si possono trovare sul sito del progetto [REACT](#), dedicato proprio alle gravi reazioni cutanee da farmaci.

Cosa succede quando si supera la fase acuta? Si guarisce completamente o qualcosa persiste nel tempo?

Abbiamo fatto una ricerca degli articoli pubblicati negli ultimi anni sui possibili esiti nel lungo periodo dopo una diagnosi di SJS/TEN. Gli articoli non sono molti, ma è naturale trattandosi di reazioni davvero rare e che, purtroppo, possono avere conseguenze fatali.

Uno studio del 1987 ha rivalutato dopo 21 anni il caso di un bambino colpito da TEN all'età di quattro anni. Sono state osservate complicazioni oculari con gravi danni alla vista (1).

Nel 2002 un gruppo di 11 ragazzi è stato osservato per 14 +/- 13 mesi dopo la diagnosi di TEN. Tre ragazzi non presentavano conseguenze della malattia mentre negli altri si osservavano problemi a carico di occhi, unghie, e pelle (2).

Conseguenze a carico della pelle e degli occhi sono state segnalate in uno studio del 2003 in 8 pazienti con TEN. Il tempo di osservazione variava da meno di un anno a 8 anni dopo il ricovero in ospedale. Le complicazioni più frequenti erano discromia cutanea, distrofie delle unghie. 6 pazienti

avevano complicazioni oculari con cheratinizzazione del bordo congiuntivale e cheratocongiuntivite secca (3).

In un articolo del 2005, 13 soggetti adulti con TEN furono osservati 38 +/- 27 mesi dopo l'uscita dall'ospedale. I problemi oculari più comuni erano fotosensibilità cronica e secchezza oculare. Venivano segnalati anche problemi dermatologici (4).

Nel 2006 una revisione retrospettiva presentava i dati di 31 pazienti con TEN trattati dal 1993 al 2002. Essi continuavano a soffrire di problemi oculari, cutanei e renali. La maggior parte dei pazienti con coinvolgimento oculare nella fase acuta della malattia continuava a presentare problemi agli occhi, così molti pazienti con coinvolgimento della mucosa genitale presentavano lesioni alle mucose dopo alcuni anni (5).

In generale le complicazioni più frequenti sono quelle oculari. È quindi importante capire cosa si deve fare subito per evitare che persistano conseguenze a carico degli occhi. Tali conseguenze, in genere sottovalutate nella fase acuta della malattia, possono essere nel tempo molto gravi.

Alcuni studi appena pubblicati fanno il punto sulla gestione delle gravi manifestazioni oculari suggerendo come possibile soluzione per alcune di queste complicazioni (es. secchezza oculare e fotofobia) l'applicazione della membrana amniotica sulla superficie dell'occhio e l'uso di corticosteroidi topici (6,7). Si tratta per ora di studi limitati ed i cui esiti nel lungo periodo non sono noti.

1. de Felice GP, Caroli R, Autelitano A. Long-term complications of toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Clinical and histopathologic study. *Ophthalmologica*. 1987;195:1-6.
2. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2002;109:74-8.
3. Magina S, Lisboa C, Leal V, et al. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2003;207:33-6.
4. Haber J, Hopman W, Gomez M, et al. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. *J Burn Care Rehabil*. 2005;26:33-41.
5. Oplatek A, Brown K, Sen S, et al. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res*. 2006; 2:26-33.
6. Shamma MC, Lai EC, Sarkar JS, et al. Management of Acute Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Utilizing Amniotic Membrane and Topical Corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. Epub ahead of print.
7. Shay E, Kheirkhah A, Liang L, et al. Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:686-96

Comunicato stampa del Centro Studi GISED in relazione al programma Psocare

Bergamo, 4 ottobre 2010

In relazione alle recenti vicende giudiziarie che hanno coinvolti alcuni dermatologi italiani, il Centro Studi GISED, centro di ricerche in dermatologia conosciuto ed apprezzato a livello internazionale, ribadisce l'importanza che il programma [Psocare](#) ha avuto nel migliorare la gestione clinica della malattia psoriasica in Italia, definendo più chiari criteri di trattamento e garantendo continuità assistenziale, indispensabile per una malattia cronica quale è la psoriasi.

Il programma, promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e coordinato, per la parte tecnica, fino al settembre 2009, dal Centro Studi GISED, ha infatti previsto lo sviluppo di raccomandazioni condivise e l'identificazione, di concerto con le Regioni, sulla base di criteri definiti, di centri di riferimento per la malattia. Inoltre, associando alla prescrizione di nuovi farmaci sistemici per la malattia (tanto farmaci convenzionali che cosiddetti biologici), una raccolta sistematica di informazioni sugli esiti a lungo termine, il programma ha soddisfatto in pieno una delle necessità di conoscenza relative a farmaci di recente immissione sul mercato come sono i farmaci biologici, segnatamente una migliore definizione degli effetti positivi e negativi a lungo termine.

È ben noto come esistano limiti di conoscenze nel profilo di efficacia e sicurezza di un farmaco nel periodo che segue la sua commercializzazione. Per tale ragione, sono promossi con frequenza crescente, da parte delle Agenzie Regolatorie sistemi di sorveglianza attivi o pro-attivi come appunto il programma Psocare. Dal gennaio 2006 al settembre 2009, periodo durante il quale il programma è stato coordinato dal Centro Studi GISED, sono stati inseriti nel programma e seguiti nel tempo circa 16.000 pazienti. Sono stati organizzati, da parte del gruppo di lavoro istituito presso l'AIFA e di concerto con l'AIFA, due incontri dei centri partecipanti alla rete in collaborazione. Sono stati prodotti tre resoconti periodici che hanno sintetizzato i dati raccolti. Nel periodo considerato, l'accesso all'archivio elettronico dello studio è stato reso disponibile a funzionari indicati dagli assessorati alla sanità regionali, in tutte le regioni interessate.

Il programma Psocare, come riconosciuto dalla letteratura scientifica internazionale, ha rappresentato un modello per la farmacovigilanza attiva a livello internazionale. Registri in parte analoghi al registro Psocare sono sorti in diversi paesi europei, tra cui la Germania, la Svezia, il Regno Unito, la Spagna. Il Centro Studi GISED ha promosso una collaborazione di tali registri nel programma [Psonet](#), cui pure partecipa il programma Psocare. Il programma Psonet è censito nell'ambito dell'European Network of Centres for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology (ENCePP) dell'European Medicines Agency (EMA) ed è citato come esempio nel Registries for Evaluating Patient Outcomes dell'Agency for Health Care and Quality del Department of Health and Human Services americano. È con rammarico che si deve constatare come i recenti eventi giudiziari abbiano in parte offuscato agli occhi dei cittadini e dei pazienti il programma Psocare, un programma innovativo pensato per garantire la sicurezza dei cittadini e che ha comportato il lavoro

di centinaia di medici, la partecipazione di migliaia di pazienti ed un consistente investimento di competenze e lavoro di ricerca.

 [Comunicato stampa](#)

Meeting GISED 2010

Pubblicata il 9/11/2010



Il XXV meeting annuale del GISED, si è tenuto nella splendida cornice di Casole d'Elsa nei giorni 14 e 15 ottobre 2010. Un grazie di cuore va agli organizzatori dott. Michele Pellegrino, dott.ssa Antonietta Molinu e prof. Michele Fimiani, al collega dott. Piero Ciofi, al sindaco di Casole dott. Piero Pii ed anche al sig. Emilio Monciatti che si è egregiamente occupato degli aspetti logistici. I ringraziamenti sono tanto più sentiti quanto più attentamente si considerino le molteplici difficoltà, anche economiche, che gli organizzatori hanno dovuto superare per mantenere gli impegni presi.

Per il GISED l'incontro è stata la conferma di una grande vitalità. Nel clima di difficoltà generale in cui versa la dermatologia italiana tra vicende giudiziarie e campagne mediatiche che hanno assunto, a volte, toni denigratori, il GISED indica come via percorribile per risollevarne le sorti della nostra disciplina la combinazione virtuosa di ricerca clinica, collaborazione in rete e indipendenza da interessi industriali. Come di consueto, riassumiamo di seguito quanto emerso nel corso dell'incontro.

Il meeting si è aperto nella sera del 14 ottobre, con un richiamo al legame stretto tra Medical Humanities e Scienza Medica, in una colta e appassionata lettura magistrale del dott. Vincenzo Battarra. Nella mattina del 15, si sono discusse le prove di efficacia relative ai trattamenti sistemici tradizionali della psoriasi (Maria Laura Flori), l'andamento e la conclusione del progetto Psocare (dott. Mauro Picardo), il ruolo di interventi non farmacologici come l'impiego di tessuti altamente tecnologici (dott. Giovanni Lo Scocco) e l'utilità dei cosmetici (dott.ssa Ornella De Pità) nella gestione della malattia psoriasica.

Il dott. Picardo ha ricordato l'importanza per la dermatologia italiana del programma Psocare, ha confermato che il progetto verrà chiuso dall'AIFA entro la fine di dicembre 2010 ed ha avanzato la proposta che il progetto possa essere mantenuto nel tempo, identificando nel Centro Studi GISED l'organizzazione capace di garantire, grazie alle competenze in esso presenti, l'ottimale

prosecuzione del programma. La dott.ssa De Pità ha espresso analogo sentimento ed ha dato comunicazione dell'avvenuto accordo tra ADOI e Centro Studi GISED per la prosecuzione di un registro prospettico della psoriasi e la possibilità di sviluppare una sperimentazione di formazione continua armonizzando le attività relative allo sviluppo di linee guida, i programmi formativi e la raccolta di dati sugli esiti dei trattamenti. Ci si augura che si possa giungere, nel prossimo futuro, ad una fattiva collaborazione tra tutte le componenti della dermatologia italiana in un programma nazionale incentrato sulla psoriasi.

La seconda e terza parte del meeting GISED sono state dedicate ai progetti in corso ai loro risultati e alle nuove proposte. Il dott. Giovanni Lo Scocco ha presentato una messa a punto sulla gestione clinica dei nevi melanocitici alla luce della Medicina delle Prove di Efficacia. E' auspicabile che tale revisione costituisca la base per lo sviluppo di raccomandazioni condivise a livello nazionale. Lo stesso Giovanni Lo Scocco, coadiuvato dalla dott.ssa Camilla Salvini, ha poi presentato i risultati di uno studio sul melanoma del piede. I risultati non sembrano suggerire un valore prognostico indipendente, ai fini della sopravvivenza, per la sede al piede, bensì documentano come le lesioni al piede vengano diagnosticate più tardivamente e ad uno stadio mediamente più avanzato rispetto ad altre sedi, sottolineando l'importanza di una valutazione clinica accurata di tale sede.

Sono stati poi presentati, nell'ordine, un interessante resoconto sul fotodanneggiamento e le neoplasie osservate in 500 addetti ad attività "marittime" nella provincia di Grosseto da parte del dott. Riccardo Sirna, uno studio di fattibilità di un'attività di teledermatologia in geriatria proposto dal prof. Pietro Rubegni, una rassegna condotta dalla dott.ssa Roberta Bilenchi di patologie dei genitali femminili non riconducibili a malattie a trasmissione sessuale osservate presso il Centro MTS di Siena. Si è accesa, a questo proposito, una animata discussione relativa all'opportunità di organizzare uno studio caso-controllo sui fattori di rischio per il lichen sclero-atrofico. Un progetto in tale senso sarebbe benvenuto nell'ambito della rete GISED.

Nel pomeriggio, la dott.ssa Marzia Caproni ha ricordato le recenti linee-guida per la diagnosi di dermatite erpetiforme e malattia celiaca ed ha presentato una proposta di uno studio epidemiologico volto a valutare l'incidenza di dermatite erpetiforme in differenti aree geografiche. Il progetto verrà ulteriormente elaborato e sottoposto ai centri della rete GISED interessati entro breve. I lavori sono proseguiti con il dott. Gianpaolo Tessari che ha presentato i progetti in corso nel settore del trapianto d'organo condotti in collaborazione dai centri trapianto a Verona, Padova, Bergamo e più recentemente Brescia. Il trapianto d'organo offre un modello particolarmente efficiente per studiare i fattori di rischio per neoplasie epiteliali in condizione di immunosoppressione. Il dott. Tessari ha esteso l'invito a contribuire agli studi in corso (studi genetici e studi prognostici) a tutti i Centri GISED.

E' seguita la presentazione del programma REACT da parte della dott.ssa Chiara Gamba, un registro delle reazioni gravi da farmaco nella Regione Lombardia. Analoghi progetti connessi in rete potrebbero essere attivati anche in altre regioni, qualora ve ne fossero le condizioni operative, potendo, in linea di principio, essere sostenuti da fondi regionali per la farmacovigilanza. Ha fatto seguito una breve presentazione di un possibile programma per lo sviluppo di criteri diagnostici condivisi e di criteri di gravità della dermatite seborroica utilizzabili in studi clinici. Una proposta più dettagliata verrà fatta circolare entro breve.

E' seguito un resoconto dei risultati di uno studio caso-controllo sui fattori di rischio dell'acne moderata-grave da parte della dott.ssa Anna Di Landro. Il progetto era stato proposto ai centri GISED in occasione del meeting annuale tenuto ad Artimino nel 2007. Si deve alla tenacia e capacità organizzativa della dott.ssa Di Landro ed alla collaborazione attiva di numerosi centri GISED se lo studio è stato condotto a termine in tempi brevi e con risultati decisamente interessanti. Lo studio conferma il ruolo di una dieta ricca di latte nello sviluppo di acne moderata-grave proposto da uno studio di coorte americano e documenta l'associazione con storia familiare e con elevato body mass index, nonché suggerisce un ruolo protettivo di una dieta ricca di pesce sulla gravità della malattia.

E' seguita la proposta del dott. Vincenzo Bettoli di un registro clinico della idrosadenite suppurativa. Tale studio è ora in una fase pilota e si incoraggiano i centri GISED a collaborare. Infine, il dott. Fabio Parazzini ha presentato i risultati di uno studio di coorte di nuovi nati in ospedali della provincia di Bergamo per la stima dell'incidenza di dermatite atopica e l'analisi dei fattori di rischio associati. Nella serata l'incontro ha trovato degna conclusione in una cena di gala tenuta nella splendida villa La Suvera a Casole d'Elsa.

Si è trattato di un incontro ricco di spunti e che rilancia le attività della rete GISED. Per la prima volta in tanti anni, il prof. Alfredo Rebora non ha potuto partecipare, per motivi familiari, all'incontro. Ci auguriamo che i problemi siano presto risolti e che il prof. Rebora torni a contribuire con il consueto entusiasmo ai lavori del gruppo. Il prossimo meeting annuale verrà organizzato da un sostenitore della prima ora del GISED, il prof. Cleto Veller Fornasa a Vicenza. Un grazie di cuore e complimenti agli organizzatori del meeting di Casole d'Elsa, un grazie all'amico Cleto che raccoglie il testimone per organizzare il prossimo meeting ed un caro saluto e augurio di buon lavoro a tutti voi. Lunga Vita al GISED!

Luigi Naldi



[Scheda di partecipazione ai progetti GISED](#)

Approfondimenti di dermatologia 2009

La pelle per John Updike

Pubblicata il 6/2/2009



È appena scomparso, all'età di 76 anni, John Updike (1932-2009), controverso e prolifico scrittore americano (ha scritto oltre 50 libri) che ha dedicato alcuni racconti al tema della malattia occupandosi in particolare di psoriasi, condizione della quale ha sofferto fin da piccolo.

Da narratore estremamente realista John Updike prende spunto dalle sue esperienze personali descrivendo quella strana relazione che può crearsi tra un individuo malato e la sua malattia, l'influenza che essa può avere sulla vita di una persona e sulla creatività di un artista, tanto da diventare alla fine quasi una fonte di ispirazione da nutrire e non da combattere.

Ad esempio nel racconto breve "From the journal of a leper" il protagonista, un vasaio afflitto dalla psoriasi, descrive in una specie di diario, scritto tra la notte di Halloween ed il successivo 11 Gennaio, l'alterata percezione della realtà personale ed esterna che nasce dalla condizione di malattia.

Il racconto fu completato subito dopo un forte attacco di psoriasi dello scrittore, diventando quindi una sorta di rappresentazione della pelle attraverso un testo narrativo. La consapevolezza dell'imperfezione che egli vede guardando la sua pelle condiziona la vita dello scrittore riflettendosi nei personaggi dei suoi racconti.

L'immagine negativa che il narratore ha del proprio corpo annebbia la sua capacità di percepire il mondo circostante, ed influenza anche i rapporti con le persone che lo circondano.

La psoriasi diventa una tortura intima oltre che esteriore, che lo porta a desiderare un'altra pelle, una maschera che gli permetta di nascondersi al mondo intorno.

La psoriasi viene indicata con il termine di lebbra, una malattia contagiosa che porta all'isolamento sociale dell'individuo, uno stigma cutaneo che segna non solo il corpo ma soprattutto la vita.

Nel caso del vasaio egli cercherà di produrre vasi perfettamente lisci, sarà l'artista capace di creare superfici perfette, prive di imperfezioni, e la materia plasmata dalle sue mani, diventerà la rappresentazione della sua idea di pelle.

La malattia, mai indicata con il suo nome, si trasfigura in creazione artistica. L'arte diventa una seconda pelle e la vergogna del vivere con una pelle imperfetta si trasforma, nei suoi incubi notturni, in euforia.

Updike ha ripreso l'argomento in altri libri. Ad esempio in *Self-Consciousness*, la sua autobiografia, dedica un capitolo alla sua "guerra con la pelle" (*At war with my skin*) descrivendo la sua sofferenza di malato di psoriasi.

Anche nel racconto, "Il centauro", il protagonista, Peter Caldwell, soffre di psoriasi. Mentre in "The Christian Roommates" il protagonista soffre di eczema e questa condizione influenza i suoi rapporti con il mondo circostante.

Come il vasaio protagonista del "Journal..." anche Updike troverà una cura per la sua pelle. Ma la psoriasi, la crescita incontrollata della pelle, fa ormai parte della sua vita, è alla base della sua creatività simile ad un fiume in piena.

Quando la pelle del vasaio sarà guarita egli inizierà a notare le imperfezioni sulla pelle delle persone che lo circondano, sarà finalmente libero dalla gabbia che lo imprigionava ma perderà l'amore della sua donna e probabilmente anche l'ispirazione per la sua attività artistica (1,2,3).

1. [From the Journal of a leper](#)
2. http://findarticles.com/p/articles/mi_hb351/is_2001_Annual/ai_n28890340/pg_1
3. http://topics.nytimes.com/top/reference/timestopics/people/u/john_updike/index.html

Effetti cutanei dei terremoti

Pubblicata il 27/4/2009



La pelle è sicuramente il primo organo a subire danni in caso di terremoti. Danni fisici e traumatici almeno in un primo momento, seguiti da altri disordini dermatologici. Alcuni sintomi, soprattutto nelle regioni povere del mondo o difficilmente raggiungibili dai soccorsi, derivano da scarsa igiene, presenza di polvere nell'ambiente, perdita della casa e necessità di vivere in tende.

Col passare del tempo inoltre possono manifestarsi o peggiorare disordini dermatologici correlati allo stress emotivo determinato dall'evento.

Nel 1994 un forte terremoto colpiva Northridge in California. Circa due settimane dopo, in alcune città della vicina Ventura County si manifestava una epidemia di coccidioidomicosi, una micosi sistemica determinata dall'inalazione delle spore fungine.

In questo caso l'insorgenza dell'epidemia fu messa in relazione alla disseminazione di artrospore trasportate dalle nuvole di polvere originate dal terremoto (1).

Giappone, Gennaio 1995, un terremoto, definito Great Hanshin Earthquake, scuoteva la città di Kobe, determinando circa 5.500 vittime ed oltre 40.000 feriti.

Per studiare gli effetti dello stress da terremoto sui sintomi di dermatite atopica, a 1.457 pazienti, con dermatite atopica diagnosticata prima del terremoto, fu chiesto di rispondere ad alcune domande sulla loro condizione dermatologica, un mese dopo l'evento.

I pazienti, divisi in due gruppi corrispondenti a due zone più o meno colpite dal sisma (A e B rispettivamente), furono paragonati ad un gruppo di controllo (C) proveniente da zone non danneggiate.

I risultati dello studio evidenziavano un aumento del numero di pazienti con aggravamento dei sintomi nelle zone A e B (38.4% e 29.1%) rispetto al controllo C (6.8%). Nello stesso modo, 9.1% e 4.5% dei pazienti nelle zone A e B presentavano miglioramento dei sintomi rispetto al gruppo di controllo, 1.2%

I pazienti che avvertivano stress emozionale in risposta al danno erano 62.9 %, 48.1% e 19.3% nelle aree A, B e C.

Oltre allo stress, altri fattori implicati nell'aggravamento dei sintomi risultavano l'interruzione delle medicazioni, l'impossibilità di lavarsi, la presenza di polvere nell'ambiente e, sembra, anche la necessità di dover vivere in una tenda (2).

Due articoli hanno analizzato invece le conseguenze di due terremoti in Turchia. Il primo articolo era riferito ad un terremoto dell'Agosto 1999, con 17.000 vittime, 24.000 feriti e più di 500.000 senza tetto, nella regione di Marmara, nel Nord-Est della Turchia ed analizzava l'influenza del terremoto sul numero di ammissioni al reparto di dermatologia del locale ospedale nei tre mesi precedenti e successivi al terremoto.

L'analisi retrospettiva del numero di pazienti ammessi evidenziava un aumento nei casi di infezioni-infestazioni (infezioni fungine, tigna del piede, dermatosi virali, morsi di insetti, scabbia, infezioni batteriche) nei tre mesi successivi al terremoto rispetto ai tre mesi precedenti. Per le altre dermatosi non risultavano invece significative differenze.

Col passare del tempo si osservava un aumento dei casi di malattie eritemato-squamose, prurito, dermatosi neurocutanee ed eczema. Mentre diminuiva l'incidenza di infezioni, infestazioni e dermatosi da fattori fisici.

Non veniva invece rilevato alcun aumento di altre patologie spesso associate a fattori psico-emozionali quali psoriasi, dermatite atopica, alopecia areata, vitiligine ed orticaria(3).

Circa 3 mesi dopo, un secondo terremoto distruggeva altre due città, sempre in Turchia, uccidendo circa 1.000 persone e lasciando migliaia di persone senza casa. 25 giorni dopo alcuni dermatologi esaminavano la pelle dei superstiti diagnosticando 33 tipi di malattie cutanee classificate in 6 gruppi: disordini traumatici, allergici, psicogenici, microbici, parassitici, vari.

Il gruppo più rappresentato era quello delle malattie da parassiti (pediculosi del capo, scabbia), seguito dalle malattie microbiche (foruncoli, impetigine contagiosa, tigna del piede e cellulite), dalle malattie allergiche (dermatite da contatto, dermatite atopica, orticaria).

Quanto alle malattie correlate allo stato di stress emotivo molti superstiti mostravano disordini psicogeni (alopecia areata, escoriazioni neurotiche, psoriasi e vitiligine), furono anche osservati casi isolati di malattia di Behcet, callosità e ipercheratosi palmo-plantare (4).

Un'altra testimonianza viene da un articolo scritto dopo il terribile terremoto di Azad Kashmir nel Nord del Pakistan, nel 2005. Circa 75.000 persone persero la vita, 150.000 furono i feriti e

2.500.000 i senza tetto.

Due ambulatori dermatologici furono operativi per circa un mese in due diverse zone del Pakistan: in totale furono registrati 522 pazienti, età media 22,8 anni. Per riconoscere i vari tipi di dermatosi ed i disturbi psicopatologici associati veniva usato un particolare tipo di questionario detto General Health Questionnaire (GHQ-12).

Anche in questo caso i disturbi più frequenti erano infestazioni, seguite da infezioni. Erano osservati soprattutto casi di scabbia, mentre poco comuni erano infezioni fungine, probabilmente a causa del clima freddo della regione.

Tra le malattie dermatologiche, associate al trauma psicologico conseguente al terremoto, gli autori rilevavano aumento di acne, eczema e psoriasi. Si osservava poi un aumento di disturbi psicotici quali tricotillomania, dermatite artefatta, escoriazioni neurotiche etc., soprattutto in pazienti con gravi perdite economiche o personali. Effetti simili erano riscontrati anche nel gruppo di controllo.

In generale negli studi considerati si osservano sintomi dermatologici acuti dovuti ai danni del terremoto (traumi o cattive condizioni igieniche) mentre nei mesi successivi si manifesta un aumento dei sintomi dermatologici collegati a situazioni di stress psicologico (5).

1. Schneider E, Hajjeh RA, Spiegel RA, et al. A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, Calif, earthquake. JAMA. 1997;277:904-8.
2. Kodama A, Horikawa T, Suzuki T et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake. J Allergy Clin Immunol. 1999 ;104:173-6.
3. Bayramgürler D, Bilen N, Namli S, et al. The effects of 17 August Marmara earthquake on patient admittances to our dermatology department. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16:249-52.
4. Oztas MM, Onder M, Oztas P, Atahan C. Early skin problems after Düzce earthquake. Int J Dermatol. 2000;39:952-3.
5. Gupta MA, Lanius RA, Van der Kolk BA. Psychologic trauma, posttraumatic stress disorder, and dermatology. Dermatol Clin. 2005;23:649-56. Review

Reazioni da farmaci e suscettibilità individuale

Pubblicata il 26/6/2009



Alcune gravi reazioni da farmaco, sindrome di Stevens Johnson (SJS), sindrome di Lyell o necrolisi tossica epidermica (TEN), pustolosi esantematica acuta generalizzata anche definita come AGEP, ed eosinofilia con coinvolgimento di più organi, sindrome conosciuta come DRESS riguardano direttamente la pelle (1).

La sequenza di eventi molecolari e cellulari che porta allo sviluppo di queste reazioni cutanee non è completamente compresa. Due sono i fattori da considerare: la rarità di queste reazioni ed il coinvolgimento di specifici tipi di farmaci.

Proprio la rarità ha portato ad ipotizzare una suscettibilità individuale, una predisposizione genetica che coinvolge ad esempio gli enzimi connessi con il metabolismo (per esempio, difettiva detossificazione o lenta N-acetilazione) oppure gli antigeni di istocompatibilità (HLA).

Alterazioni del metabolismo

Nel primo caso gravi reazioni cutanee da farmaco sarebbero più comuni in individui con anomalie metaboliche quali difetti nei sistemi enzimatici (es. glutatione-S-trasferasi ed epossido idrolasi) che metabolizzano i farmaci.

I pazienti con gravi reazioni da farmaco non sarebbero in grado di detossificare i farmaci somministrati o i loro metaboliti, determinando un accumulo di tali sostanze con effetti tossici a livello delle cellule cutanee o dei linfociti.

Tali metaboliti reagirebbero con alcuni tessuti ospite dando origine a complessi antigenici in grado di innescare una risposta immunitaria.

Anche la bassa capacità di N-acetilazione, una reazione importante nel metabolismo di alcuni farmaci, sarebbe associata al rischio di sviluppare serie reazioni da farmaco. Poiché, indipendentemente dalla etnia, circa il 50% degli individui hanno bassa capacità di N-acetilazione, altri cofattori possono essere responsabili della insorgenza di reazioni gravi in soggetti predisposti.

Predisposizione genetica

Recentemente studi di farmacogenetica per identificare marcatori genetici di predisposizione a queste condizioni pericolose per la vita hanno individuato polimorfismi genetici nella regione MHC (sistema maggiore di istocompatibilità) in individui con SJS e TEN da allopurinolo e carbamazepina.

L'allopurinolo è un comune farmaco prescritto per gotta ed iperuricemia, che può determinare in rari casi SJS e TEN.

Un primo studio caso-controllo per identificare marcatori genetici di tale relazione è stato condotto su 51 pazienti con reazione cutanea grave da allopurinolo e 228 controlli (135 tolleranti all'allopurinolo e 93 individui sani) che furono sottoposti ad analisi del genotipo per 823 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) in geni correlati al metabolismo del farmaco e alla risposta immunitaria. Lo studio è stato condotto a Taiwan su pazienti di discendenza cinese.

Dall'analisi emergeva la presenza dell'allele HLA-B*5801 in tutti i soggetti con reazioni da allopurinolo e solo nel 15% dei pazienti tolleranti all'allopurinolo e nel 20% dei soggetti sani (2).

Uno studio analogo veniva condotto in Europa nell'ambito del progetto Regiscar su 31 pazienti con reazioni SJS e/o TEN da allopurinolo. L'analisi del genotipo evidenziava un incremento significativo dell'allele HLA-B*5801, presente in 19 pazienti su 31 (3).

La carbamazepina è un farmaco prescritto per il trattamento dell'epilessia.

Un primo studio condotto sempre a Taiwan nel 2004 riportava una forte associazione tra SJS indotta da carbamazepina e presenza dell'allele HLA-B*1502 in 44 pazienti con SJS e/o TEN indotte da carbamazepina. I controlli erano 101 pazienti tolleranti alla carbamazepina e 93 individui normali.

Tutti i partecipanti erano cinesi residenti a Taiwan. L'allele HLA-B*1502 era presente in tutti i 44 pazienti con reazioni da carbamazepina e solo nel 3% dei pazienti tolleranti e nel 8.6% dei sani.

Questi risultati sono stati confermati in studi successivi condotti a Taiwan e ad Hong Kong sempre su pazienti di etnia cinese (4,5).

Uno studio simile condotto in Europa nell'ambito del progetto Regiscar individuava 12 pazienti residenti in Europa con SJS e/o TEN da carbamazepina dei quali solo 4 presentavano l'allele HLA-B*1502, tutti con un antenato di origine asiatica (3).

L'allele HLA-B*1502 non è quindi un marcatore universalmente utilizzabile per SJS/TEN indotta da Carbamazepina ma ha invece una forte base etnica. La sua prevalenza è alta tra cinesi, malesi e thailandesi, ed è bassa invece tra giapponesi, coreani, abitanti di Sri Lanka e la maggior parte dei gruppi etnici dell'India. Risulta ancora più raro nelle popolazioni caucasiche .

Un altro studio condotto in Inghilterra ha evidenziato reazioni di ipersensibilità alla carbamazepina, anche gravi, associate a presenza di varianti del gene HSP70 (6).

Possibili associazioni tra polimorfismi genetici ed insorgenza di gravi reazioni cutanee da farmaco sono state riportate in differenti geni.

In pazienti giapponesi è stata analizzata l'associazione di polimorfismi nel gene IL-4R con SJS. 70 pazienti con SJS/TEN con complicazioni oculari sono stati sottoposti ad analisi di SNP, i controlli erano 160 soggetti sani. Lo studio caso-controllo ha evidenziato una possibile associazione con alcuni polimorfismi del gene IL-4R. Uno studio successivo mostrava una possibile associazione con alcuni polimorfismi del gene IL-13 (7).

7 SNP del gene TLR3 sono stati analizzati in 57 pazienti giapponesi con SJS/TEN con complicazioni oculari e 160 individui sani come controlli. I risultati suggeriscono che polimorfismi nel gene TLR3 potrebbero essere associati con SJS/TEN nella popolazione giapponese (8).

Sempre in pazienti giapponesi è stata studiata l'associazione tra SJS e polimorfismi nel gene FasL (Fas Ligand). In 76 pazienti SJS/TEN con complicazioni oculari e 160 controlli sani sono stati esaminati 4 SNP di FasL. L'analisi dei risultati mostrava una possibile associazione di polimorfismi del gene FasL con SJS/TEN in pazienti giapponesi.

L'associazione di particolari alleli HLA con gravi eventi avversi cutanei è stata riportata anche in pazienti trattati con altri farmaci.

Ad esempio: HLA-A29, B12 e DR7 in SJS indotta da sulfonammide; HLA-A2 e -B12 in SJS indotta da NSAIDs; HLA-B59 in SJS con coinvolgimento oculare; HLA-AW33 e -B17/BW58 in eruzione da allopurinolo, etc.

Tuttavia nessuna di queste ultime associazioni risultava avere un valore predittivo utile per uno screening prima della prescrizione del farmaco.

Recentemente la FDA ha riconosciuto la possibilità di un maggior rischio di gravi reazioni cutanee in pazienti di origine asiatica, positivi per la presenza dell'allele HLA-B*1502, in trattamento con i farmaci anti-epilettici Fenitoina e Fosfenitoina.

Potete trovare un elenco di farmaci recentemente associati alle gravi sindromi sopra elencate, segnalati dalla FDA negli ultimi due anni, sul sito di REACT-Lombardia, il registro regionale per le gravi reazioni cutanee da farmaco coordinato dal Centro Studi GISED.

1. [Piccolo manuale sulle gravi patologie cutanee da farmaco](#)
2. Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:4134-9
3. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al; RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics. 2008;18:99-107.
4. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature. 2004 Apr 1;428(6982):486.
5. Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. Epilepsia. 2007;48:1015-8.
6. Alfirevic A, Mills T, Harrington P, et al. Serious carbamazepine-induced hypersensitivity reactions associated with the HSP70 gene cluster. Pharmacogenet Genomics. 2006 ;16:287-96.
7. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, et al. Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1457-9.
8. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. Br J Ophthalmol. 2007;91:962-5.

Meeting GISED 2009

Pubblicata il 23/10/2009

Concluso anche quest'anno il XXIV meeting annuale del GISED. Il meeting si è tenuto a Salerno, da venerdì 25 a sabato 26 settembre, organizzato dai colleghi Luigi Ligrone e Francesco Musumeci.

Il meeting è stato inaugurato nel "Giardino della Minerva", sede, nel Medioevo, della Scuola Medica Salernitana, considerata il primo esempio documentato in Europa di orto botanico. La lettura di apertura, tenuta dal prof. Giuseppe Lauriello, ha permesso di istituire un ideale ponte tra la tradizione della scuola medica salernitana e la moderna medicina. A tale lettura è seguita una stimolante analisi delle prospettive per la nostra disciplina da parte del prof. Alberto Giannetti. E' risultato evidente come solo una crescita della ricerca scientifica possa garantire il futuro della dermatologia e la capacità di fornire risposte a problemi rilevanti da parte della comunità dermatologica.

La proiezione del cortometraggio "Confine", prodotto da ADIPSO, dopo una breve presentazione di Mara Maccarone, ha offerto una sorta di esperimento di nuova comunicazione tra medico e paziente ove il medico (Sergio Chimenti), vestendo letteralmente i panni del paziente, cerca di riviverne le emozioni.

Di seguito due presentazioni sulle prospettive farmacologiche nel trattamento della psoriasi (Luigi

Naldi) e sulla necessità di un approccio multidisciplinare alla gestione dell'assistenza per tale malattia (Luigi Ligrone, Francesco Musumeci, Raffaele D'Amato, Nicola Botta).

1. Una sintesi dello stato del progetto sull'impatto di esercizi di scrittura nella psoriasi coordinato dall'IDI e sostenuto dall'AIFA, da parte di Francesca Sampogna, ha chiuso i lavori del pomeriggio. Nonostante le difficoltà iniziali, il progetto dovrebbe vedere l'avvio entro l'anno.

Sabato mattina i lavori sono ripresi con la presentazione di una prima proposta di un progetto di ricerca collaborativa, il programma Vitiligocare (Luigi Naldi): una rete collaborativa per la gestione clinica della vitiligine basata su criteri condivisi ove sia anche possibile implementare trattamenti innovativi.

Una presentazione di Vito Ingordo sulle co-morbidità e sulla qualità di vita del paziente con vitiligine ha evidenziato, da un lato, l'alta frequenza di autoanticorpi associati alla malattia e, dall'altro, l'impatto rilevante delle lesioni al viso e mani sulla qualità di vita dei pazienti.

Sono seguite una relazione sulla cooperazione internazionale tenuta da Annalisa Rosso ed una breve presentazione del progetto denominato EDEN Fragrance Study da parte di Marta Rossi. Quest'ultimo è uno studio europeo coordinato dal Centro Studi GISED che prevede di valutare la prevalenza di allergia da contatto a fragranze in un campione rappresentativo di 12000 soggetti adulti.

La dott.ssa Chiara Gamba ha presentato il progetto REACT, un registro dei casi di reazioni cutanee gravi da farmaco attivato nella regione Lombardia che potrebbe essere attivato con analoghi metodi anche in altre regioni.

Vi è poi stata una presentazione molto articolata sulle modalità di sviluppo di linee-guida e sulla utilità delle stesse nel migliorare la pratica clinica (Luciano Sagliocca, Francesco Cusano).

Le attività di ricerca nel campo delle complicanze cutanee del trapianto d'organo, condotte nell'ambito di una lunga collaborazione tra i centri trapianto di Verona, Padova e Bergamo, sono state l'oggetto della presentazione di Gianpaolo Tessari, giovane e valente dermatologo della Clinica Dermatologica di Verona.

Il dr. Luigi Naldi ha presentato una sintetica proposta di alcuni programmi di ricerca da condurre nell'ambito di una rete di collaborazione clinica, denominata Network clinico GISED (1).

È un programma di raccolta e valutazione di reazioni a farmaci oncologici mirati (progetto Oncoskin), del già citato programma Vitiligocare, e dell'istituzione di una rete per lo sviluppo di studi pragmatici randomizzati multicentrici e indipendenti su problemi comuni e rilevanti come ad esempio le verruche volgari (Trial Skin Network).

Infine, il dott. Vito Ingordo ha presentato le attività del neo-costituito Gruppo Epidemiologico ADOI. Il gruppo intende mantenere la collaborazione nell'ambito del GISED condividendone, ove di interesse, i programmi. Per parte sua, il gruppo ADOI vuole promuovere formazione nel campo della Evidence Based Dermatology e delle linee-guida.

In chiusura del convegno, è stata ribadita la volontà a mantenere viva la collaborazione

promuovendo, secondo le parole del prof. Alfredo Rebora, attività di ricerca nel solco della tradizione e favorendo, per quanto possibile, l'emergere di un interesse per la ricerca epidemiologica nelle nuove generazioni di dermatologi.

Il dott. Michele Pellegrino ha accettato, di buon grado, l'invito ad organizzare il prossimo incontro GISED, il venticinquesimo, a Siena insieme con la dott.ssa Antonietta Molinu.

Lunga vita al GISED!

Luigi Naldi

[Scheda di partecipazione al Network Clinico GISED](#)

Approfondimenti di dermatologia 2008

Cheratosi attinica: notizie ed aggiornamenti

Publicata il 11/1/2008

Una breve analisi di aspetti differenti della cheratosi attinica, un'alterazione cutanea che colpisce soprattutto gli individui di pelle chiara e che può dare origine anche a lesioni potenzialmente maligne.

Tra le numerose alterazioni che possono colpire la cute, la cheratosi attinica riguarda individui di pelle chiara, particolarmente suscettibili ai danni provocati dall'esposizione cronica alla luce solare. La pelle si ricopre di squame secche, ruvide al tatto, grigiastre talora arrossate con un diametro che in genere non supera il centimetro.

La cheratosi attinica deriva dalla proliferazione di cheratinociti atipici con caratteristiche di malignità e se non trattata può persistere o progredire verso una forma invasiva di carcinoma squamocellulare (SCC), più raramente può regredire spontaneamente. Ad oggi non è possibile stabilire l'evento genetico che innesca questa progressione verso una forma maligna della malattia, ma è noto che fino al 60 % di SCC deriva da precedenti cheratosi attiniche.

Da un punto vista istologico i cheratinociti non riescono più ad avere una maturazione ordinata e si osservano cheratinociti atipici nell'epidermide, con nuclei grandi e pleiomorfici e citoplasma eosinofilo e vacuolato. Sei tipi istologici di cheratosi attinica sono stati classificati: ipertrofica, atrofica, bowenoide, acantolitica, lichenoide e pigmentata.

In altri tipi di classificazione le cheratosi attiniche vengono distinte in base al grado di presenza di cheratinociti atipici nell'epidermide. In queste classificazioni viene evidenziato il grado di malignità secondo una scala di maggiore gravità da I a III in base alla presenza di cheratinociti atipici nello strato basale e sovrabasale (tipo I, lieve), nei due terzi inferiori dell'epidermide (tipo II, moderata) o in tutto lo spessore dell'epidermide come nel SCC in situ (tipo III, grave).

In genere le aree del corpo interessate dalla malattia sono quelle più esposte al sole: viso, braccia, dorso delle mani, la pelle della testa negli uomini calvi. Risultano ad alto rischio le persone anziane o gli individui soggetti a cure immunosoppressive o esposte all'arsenico.

L'esposizione ai raggi UV-B rappresenta la principale causa di cheratosi attinica. I raggi UV alterano la struttura del DNA ed RNA con formazione di dimeri di timina, e conseguenti mutazioni nel gene della telomerasi e nel gene del soppressore tumorale p53. Altri marcatori molecolari correlati ad una aumentata probabilità di malignità comprendono l'espressione di p16 ink4, dei recettori TRIAS e TRAIL, di tenascina-C. Sono anche state identificate alterazioni che coinvolgono il cromosoma 3.

Tra i fattori che predispongono all'insorgenza della cheratosi attinica ricordiamo la pelle di tipo I e II, una pelle che si scotta facilmente e non si abbronzia, l'età avanzata, la predisposizione genetica, una storia di esposizione solare durante l'infanzia, l'uso di lettini abbronzanti o esposizione terapeutica a raggi UV-A.

Altri fattori di rischio comprendono la somministrazione di radioisotopi o raggi X, l'uso di terapie immunosoppressive, trattamenti con idrossiurea, cancro o malattie infiammatorie. Pazienti con alterazione del gene GSTM1 (glutazione-S-trasferasi M1) hanno un rischio alto di sviluppare cheratosi attinica soprattutto se lavorano all'esterno. Anche il papilloma virus (HPV) è implicato nello sviluppo della cheratosi: HPV di tipo cutaneo è spesso presente a livello delle lesioni da cheratosi attinica (1).

Le lesioni da cheratosi attinica non sono solo un problema cosmetico ma sono lesioni potenzialmente maligne in grado di progredire verso forme di carcinoma della pelle: è quindi importante trattarle precocemente.

Vediamo in breve quali sono i trattamenti utilizzabili. Le opzioni terapeutiche comprendono trattamenti ablativi, ad esempio criochirurgia, raschiamento (curettage), terapia fotodinamica, oppure trattamenti topici, ad esempio uso di creme a base di 5-fluorouracile. Imiquimod e diclofenac hanno efficacia variabile. Le terapie topiche sono utili per i pazienti che hanno più di 15 lesioni, inoltre sembrano rispondere più velocemente ai trattamenti le lesioni localizzate sul viso rispetto a quelle localizzate sul capo o sulle braccia. Il trattamento comunque non impedisce la ricomparsa delle lesioni.

Un altro tipo di trattamento prevede una forma di peeling facciale utilizzando la cosiddetta soluzione di Jessner (resorcinolo, acido lattico, acido salicilico in etanolo) e acido tricloroacetico. In generale viene segnalata la scarsità di studi clinici controllati che mettano a confronto differenti tipi di trattamento (2).

Infine segnaliamo uno studio condotto in Italia dal Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia che ha analizzato la prevalenza di cheratosi attiniche e di fattori associati in un campione rappresentativo della popolazione italiana adulta.

Un totale di oltre 12.000 adulti, a partire dai 45 anni, furono contattati, intervistati e sottoposti a valutazione dermatologica. I risultati complessivi di questo studio denominato Praktis (Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study) dimostrano che circa il 34% della popolazione aveva avuto una visita dermatologica in passato. Circa lo 0.3 della popolazione presentava cheratosi attinica ed i trattamenti più usati risultavano: uso di farmaci, criochirurgia e curettage.

La prevalenza di cheratosi attinica risultava inferiore alle stime fatte in altri paesi quali Stati Uniti ed Australia. I più colpiti erano gli uomini ed il numero di soggetti aumentava all'aumentare dell'età, delle ore passate al sole e dei segni di danni cutanei (es rughe del viso).

Piuttosto basso risultava il grado di consapevolezza circa la presenza di lesioni cutanee: circa il 42% dei soggetti con cheratosi attinica non era consapevole delle proprie lesioni. Solo il 25% di questi aveva ricevuto una diagnosi della condizione ed una percentuale simile non era mai stata sottoposta a trattamento per la malattia (3).

1. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis-un update. *British Journal of Dermatology* 157 (s2), 18–20.
2. McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician*. 2007;76 : 667-71.
3. Naldi L, Chatenoud L, Picciotto R et al. 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.

Brevi notizie dal mondo della ricerca dermatologica

Publicata il 6/2/2008

Continuiamo nella nostra rassegna di brevi notizie dal mondo della ricerca dermatologica

Cellule staminali all'origine dei melanomi umani?

La capacità di una ristretta sottopopolazione di cellule tumorali di determinare lo sviluppo e la progressione di tumori è al centro di un acceso dibattito tra scienziati che si occupano di cancro e delle sue possibili terapie (1).

Cellule staminali tumorali (cancer stem cell) sarebbero state individuate in differenti tipi di tumori: le cellule staminali costituirebbero una riserva di cellule in grado sia di auto-rinnovarsi che di dare origine a tutte le altre cellule tumorali. A differenza della massa delle cellule tumorali, le cellule staminali sarebbero rare e con una frequenza di divisione molto bassa: le attuali terapie rivolte alla distruzione di cellule in rapida divisione non sarebbero quindi in grado di eliminare queste cellule madri del tumore.

Un articolo appena pubblicato dalla rivista [Nature](#) descrive l'identificazione di cellule staminali anche in melanomi umani e suggerisce che, colpendo in maniera specifica queste cellule, sarebbe possibile inibire la crescita tumorale (2).

1. [Clarke MF, Dick JE, Dirks PB et al. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*. 2006; 66:9339-44](#)
2. Schatton T, Murphy GF, Frank NY et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*. 2008;451:345-9

Diagnosi rapide da biopsie cutanee in casi di Linfoma Intravascolare (ILV)

Il linfoma intravascolare (ILV) è un sottotipo raro di linfoma a cellule B con presenza di cellule neoplastiche all'interno dei vasi sanguigni. I sintomi clinici variano spesso e comprendono febbre, demenza, insufficienza respiratoria, insufficienza surrenalica e papule cutanee. Tutto ciò rende difficile una diagnosi veloce della malattia. In genere la diagnosi è fatta a partire da biopsie di tessuti differenti (es. midollo osseo, cervello, polmone e lesioni cutanee). Sono stati comunque

riportati alcuni casi in cui la diagnosi è stata fatta, quasi casualmente, da biopsie in tessuti non coinvolti. Un articolo pubblicato dalla rivista Mayo Clinical Proceeding mostra la possibilità di avere diagnosi precoci e corrette a partire da biopsie random di pelle apparentemente sana di pazienti con sospetta IVL. Quasi tutti i campioni presentavano segni tipici di IVL, prevalenti nei vasi del tessuto adiposo sottocutaneo. E dopo soli tre giorni dalla biopsia i pazienti potevano essere sottoposti a trattamento.

1. [Asada N, Odawara J, Kimura S et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. Mayo Clin Proc. 2007;82:1525-7](#)

La malattia di Galli-Galli: una rarissima malattia della pelle

La malattia di Galli-Galli, una variante molto rara della malattia di Dowling-Degos, è una malattia della pelle ereditaria, con caratteristiche di acantolisi. L'analisi della letteratura pubblicata evidenzia che la prima segnalazione risale al 1982. A questa sono seguite altre 4 segnalazioni per un totale di 10 pazienti. La malattia si presenta con iperpigmentazione reticolata a livello delle pieghe cutanee del tronco e delle estremità. Le zone interessate presentano papule arrossate, squame e prurito. Risulta difficile la diagnosi differenziale rispetto alla classica malattia di Dowling-Degos, la dermatosi acantolitica transitoria, la malattia di Darier e l'epidermolisi bollosa con pigmentazione a chiazze. Non esistono al momento trattamenti in grado di risolvere con successo la malattia: in generale i trattamenti comprendono l'uso di steroidi e retinoidi topici e la fototerapia con UVB. All'origine della malattia di Dowling-Degos ci sarebbero mutazioni nel gene KRT5, codificante per la cheratina 5, una proteina coinvolta nell'integrità strutturale dei cheratinociti basali.

1. Gilchrist H, Jackson S, Morse L, Nesbitt LT. Galli-Galli disease: A case report with review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2008 Feb;58(2):299-302

Mezzi di comunicazione e abbronzatura artificiale: solo cattivi maestri?

Segnaliamo un breve e "preoccupato" commento pubblicato da J Am Acad Dermatology che analizza l'influenza "negativa" che i mezzi di comunicazione, in particolare la televisione, possono avere sulle giovani generazioni stimolando comportamenti a rischio per la salute (1). L'autore cita alcuni programmi trasmessi dalle televisioni americane nel 2007 in cui personaggi famosi visitavano alcuni centri estetici e pubblicizzavano la pratica dell'abbronzatura artificiale, mostrandosi "visibilmente" abbronzati. Non tutte le abbronzature erano dovute all'uso di raggi UV, in alcuni casi la coloritura era dovuta all'uso di spray o lozioni abbronzanti, pratica meno dannosa ma molto più costosa. E quindi sicuramente meno accessibile ai giovanissimi.

Spetta agli adulti vigilare e chiarire ai ragazzi la possibile pericolosità per la salute di alcuni comportamenti a rischio ma in questo caso gli stessi media potrebbero svolgere una funzione "positiva". Gli autori suggeriscono una riflessione sul ruolo dei mezzi di comunicazione che da

“cattivi maestri” potrebbero diventare un potente strumento educativo nel campo della prevenzione dei tumori cutanei.

1. Poorsattar SP, Hornung RL. Television turning more teens toward tanning? J Am Acad Dermatol. 2008 Jan;58(1):171-2

L'importanza dell'alimentazione nella malattia atopica: cosa dicono i pediatri americani?

Publicata il 14/3/2008

Effetti di un precoce intervento nutrizionale sullo sviluppo di malattia atopica in neonati e bambini: il ruolo di restrizioni dietetiche nella madre, allattamento al seno, tempi di introduzione di alimenti complementari e formule idrolizzate.

Negli ultimi decenni si è osservato un forte aumento della cosiddetta malattia atopica, un insieme di malattie comprendenti asma, rinite allergica e dermatite atopica. La dieta della mamma durante la gravidanza e l'allattamento sembra essere un fattore importante, tra gli eventi precoci, da considerare per lo sviluppo di malattia atopica nei bambini. Anche la dieta durante la prima infanzia può avere importanza. L'associazione dei pediatri americani ha analizzato il ruolo dell'alimentazione nella prevenzione o ritardo dell'insorgenza della malattia atopica sulla base di una revisione della letteratura disponibile (1).

La dieta della mamma durante la gravidanza e l'allattamento

L'alimentazione della mamma durante la gravidanza e l'allattamento è il primo fattore nutrizionale che potrebbe influenzare la malattia atopica. Alcuni studi hanno indicato un effetto positivo dall'eliminazione di cibi potenzialmente allergenici (es. latte bovino, uova, arachidi) durante la gravidanza, in particolare per lo sviluppo di dermatite atopica. Tuttavia, nel complesso, la revisione critica degli studi pubblicati non conferma un beneficio in generale nei confronti della malattia atopica.

Importanza dell'allattamento esclusivo con latte materno sullo sviluppo della malattia atopica

Dermatite atopica

Per neonati ad alto rischio di sviluppare atopica (storia di atopica nei genitori) c'è evidenza che l'allattamento esclusivo al seno per almeno 4 mesi o l'allattamento con supplementi di formule idrolizzate fa diminuire il rischio di dermatite atopica rispetto all'allattamento con supplementi di formule standard a base di latte bovino. Sulla base delle prove disponibili, il beneficio dell'allattamento materno esclusivo oltre 3-4 mesi non è documentato nel ridurre l'incidenza di atopica nei neonati a basso rischio.

Asma ed allergie alimentari

Sulla base degli studi esistenti non è possibile concludere che l'allattamento esclusivo al seno protegga i neonati a rischio di malattia atopica dallo sviluppo di asma nel lungo periodo (dopo i 6 anni) anzi potrebbe avere un effetto negativo. Invece l'allattamento materno sembra diminuire gli episodi di broncospasmo nei bambini (meno di 4 anni) spesso associati ad infezioni respiratorie. Anche l'allergia alimentare (peggioramento dei sintomi di atopica dopo assunzione di specifici alimenti) si manifesta con più probabilità in neonati con una storia familiare di malattia atopica. Non è possibile comunque stabilire con certezza quanto l'allattamento esclusivo al seno sia protettivo nei confronti delle allergie alimentari: in teoria il latte umano dovrebbe inibire l'assorbimento di antigeni alimentari, ma questo effetto di protezione non è stato dimostrato.

Ruolo delle formule idrolizzate

Molti studi hanno valutato l'importanza delle formule idrolizzate o parzialmente idrolizzate nella prevenzione della malattia atopica. La maggior parte di questi studi è stata fatta con neonati ad alto rischio di allergie. Una revisione critica ha considerato 14 studi randomizzati o quasi randomizzati che confrontavano l'uso di formule idrolizzate con latte umano o una formula di latte bovino adattato. Non sono stati riportati eventi avversi ma non è stato dimostrato che l'uso di queste formule sia migliore del latte umano nella prevenzione della malattia atopica. Non è stato studiato invece l'uso di formule a base di aminoacidi, mentre le formule a base di soia sono da lungo tempo usate in neonati con atopica. Una recente meta-analisi di 5 studi randomizzati o quasi-randomizzati ha evidenziato che formule a base di soia non dovrebbero essere raccomandate per la prevenzione di atopica in neonati ad alto rischio di sviluppare allergia.

L'introduzione di alimenti complementari

Pochi studi hanno considerato il momento dell'introduzione di alimenti complementari come fattore di rischio per atopica in neonati nutriti al seno o con latte artificiale. Studiosi europei ed americani hanno da sempre raccomandato una introduzione ritardata di cibi solidi (dopo 4-6 mesi) e di latte bovino dopo i 12 mesi. L'associazione dei pediatri americani (AAP) raccomandava inoltre introduzione di uova dopo i 2 anni e di arachidi, nocciole e pesce dopo i tre anni di età. Questo sulla base dei pochi studi disponibili. Adesso che il numero degli studi è aumentato non sembra più così sicura l'associazione tra il momento in cui si comincia a fare uso di cibi complementari e l'insorgenza di malattia atopica. Nascono così dubbi sulla necessità di ritardare l'introduzione di cibi solidi potenzialmente allergenici dopo il 4-6 mese di età. In generale poche le conclusioni certe o comunque sostenute da studi clinici adeguati. Riguardo alla dermatite atopica c'è evidenza che, per neonati ad alto rischio di malattia atopica, l'allattamento al seno in maniera esclusiva per almeno 4 mesi, rispetto all'uso di formule a base di latte bovino, diminuisca l'incidenza di dermatite atopica ed allergia al latte bovino nei primi due anni di vita. Mentre non sembra documentato che l'uso di formule idrolizzate ritardi o prevenga in maniera elevata l'insorgenza di dermatite atopica. I pediatri americani raccomandano inoltre studi che valutino il rapporto costo/beneficio dell'uso delle più costose formule idrolizzate.

1. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008 ;121:183-91.

Studi clinici sotto osservazione: l'importanza di avere il tempo per giudicare

Publicata il 16/4/2008

Si assiste negli ultimi anni ad una progressiva e generale diminuzione nella durata di trial controllati randomizzati: studi recenti analizzano cause e possibili conseguenze di questa tendenza

Analisi ad interim (eseguite cioè nel corso dello studio) permettono di valutarne l'andamento e, nel caso di insorgenza di eventi avversi, di provocarne il blocco anticipato. Ma uno studio clinico può essere interrotto anche quando le analisi ad interim evidenziano un chiaro beneficio della terapia studiata. Questo rende più veloce il cammino dell'approvazione di un farmaco facilitando quindi la sua commercializzazione: tempi più veloci sono richiesti anche da medici e pazienti soprattutto per malattie gravi come il cancro. Si assiste negli ultimi anni ad una progressiva diminuzione nella durata di trial controllati randomizzati di farmaci antitumorali. Dal 1990 il numero di trial interrotti "per benefici", prima del tempo stabilito, è raddoppiato.

Già nel 2005 la rivista [JAMA](#) aveva pubblicato una revisione sistematica di 143 sperimentazioni riguardanti farmaci in campo cardiologico, oncologico e per l'AIDS interrotte per benefici segnalando la loro sempre maggiore diffusione, la mancanza di chiare informazioni sulle ragioni dell'interruzione, la tendenza ad evidenziare con enfasi gli effetti positivi del trattamento. L'articolo concludeva consigliando ai medici di essere cauti nella valutazione di questi studi (1,2).

Un gruppo di ricercatori italiani dell' [Istituto Mario Negri](#) di Milano ha analizzato tutti gli studi pubblicati dal 1997 al 2007 riguardanti farmaci anticancro per i quali le analisi ad interim avevano determinato la successiva interruzione per benefici prima della conclusione prevista. Lo studio italiano, pubblicato sulla rivista [Annals of Oncology](#), cerca di chiarire se le interruzioni precoci degli studi clinici siano fatte solo nell'interesse dei pazienti o se invece prevalgono interessi legati alla commercializzazione (3). Gli autori osservano che più del 78% degli studi clinici pubblicati negli ultimi 3 anni sono stati usati per scopi legati alla registrazione dei farmaci.

Bloccare uno studio clinico prima del tempo può determinare un giudizio eccessivamente positivo su di un nuovo farmaco, giudizio che invece potrebbe diventare negativo nel lungo periodo, bisogna cioè dare allo studio la possibilità di evidenziare anche eventuali effetti collaterali negativi del farmaco, non sempre registrabili precocemente in un trial clinico.

Senza mettere in dubbio che un farmaco funzioni sarebbe auspicabile che l'interruzione precoce di

uno studio clinico non diventi un fatto usuale soprattutto al fine di ottenere tutte le informazioni possibili sul comportamento di un farmaco nel tempo e poterne valutare con senso critico l'efficacia.

Anche in dermatologia nello studio di malattie croniche come la psoriasi o la dermatite atopica la durata dei trial tende ad essere troppo breve indipendentemente da fenomeni di sospensione precoce dei trial stessi come dimostrato dalla psoriasis trial survey dell'European Dermato-Epidemiology Network (EDEN) (4).

1. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. JAMA 2005; 294: 2203-9.
2. [Link ad articolo da sito AIFA](#)
3. Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? Ann Oncol. 2008 Apr 9; [Epub ahead of print]
4. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, Bavinck JN, Williams H; European Dermato-Epidemiology Network. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. J Invest Dermatol. 2003;120:738-41.

Melanoma cutaneo: prevenzione attraverso un approccio multistep

Publicata il 29/5/2008

Melanoma: tumore della pelle che prende origine dai melanociti della cute e delle mucose. La variante più comune è il melanoma a diffusione superficiale. Il suo aspetto iniziale è quello di una macchia scura nera, nero-bluastro o variegata a limiti netti irregolari. La lesione che ha, inizialmente un diametro di pochi mm, si allarga progressivamente in senso radiale e si ispessisce un poco divenendo una placca palpabile. Siamo nella fase di crescita radiale che può evolvere verso una fase di crescita verticale ([foto melanoma](#)).

Passando alla crescita verticale, il tumore ha l'aspetto inizialmente di una papula sovrastante la placca e poi di un nodulo che può anche essere ulcerato.

Tra i fattori importanti nella valutazione della propensione a diffondersi nell'organismo e quindi della pericolosità e prognosi di un melanoma, lo spessore massimo del tumore è considerato decisivo. Lo spessore viene misurato in millimetri mediante analisi istologica con oculare micrometrico (metodo di Breslow): all'aumentare dello spessore è correlata una prognosi peggiore. Al di sotto di 0,75 mm le lesioni sono associate ad una percentuale di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi vicina al 100%.

La situazione italiana del melanoma

Rarissimo nell'infanzia, il melanoma insorge, per lo più, tra i 30 e 60 anni d'età. Negli ultimi decenni l'incidenza mondiale del melanoma è in forte aumento interessando soprattutto soggetti di

ceppo europeo (caucasico). I rischi maggiori sono per le popolazioni di ceppo nordeuropeo con pelle chiara che vivono in regioni soleggiate (ad esempio, gli australiani).

L'ultimo rapporto sui tumori in Italia pubblicato dall'AIRTUM nel 2006, che riporta dati parziali (derivati cioè dai registri di alcune regioni italiane) compresi tra il 1998 e il 2002, indica che in media ogni anno vengono diagnosticati 12,5 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,1 ogni 100.000 donne. Si parla di 3.143 nuovi casi diagnosticati fra i maschi e di 2.581 fra le femmine. Oltre il 50% dei casi è diagnosticato entro i 59 anni, mentre il rischio di avere una diagnosi di melanoma tra 0 e 74 anni è di 8,4 per mille fra i maschi e di 8,1 per mille fra le donne.

Ci si ammala di più al Nord e meno al Sud, i tassi di incidenza al Sud sono inferiori di 4 volte rispetto al Nord. Ma in generale l'incidenza è in aumento e negli ultimi 10 anni risulta quasi raddoppiata mentre rimane stabile la mortalità ([vedi qui](#)).

Prevenire è meglio che curare

Negli ultimi anni si va affermando la consapevolezza che la battaglia contro il cancro si combatte oltre che attraverso la ricerca di nuovi trattamenti anche attraverso la prevenzione. Prima di tutto occorre capire quali possono essere i fattori che determinano il cancro identificando i cosiddetti "fattori di rischio". Evitare o limitare l'esposizione a tali fattori, quando possibile, permette di ridurre il rischio di cancro. In questo consiste la prevenzione primaria del cancro.

Nel 2003 è stata pubblicata la terza versione del [Codice Europeo contro il Cancro](#). Le linee guida principali da seguire per la prevenzione primaria del cancro sono state raccolte in 7 punti essenziali che riguardano cose che ogni giorno possiamo fare con poco sforzo: non fumare, non ingrassare eccessivamente, fare attività fisica, aumentare il consumo giornaliero di frutta e verdura, moderare il consumo di alcolici, evitare l'eccessiva esposizione al sole soprattutto nei bambini e nelle persone con pelle delicata, prestare attenzione all'uso di sostanze chimiche potenzialmente cancerogene. Inoltre si raccomanda di seguire i programmi nazionali di screening riguardanti il cancro del collo dell'utero (pap-test), il cancro del seno (mammografia), il cancro del colon-retto, eseguire la vaccinazione contro il virus dell'epatite B.

Ca.R.Me: uno strumento facile per calcolare il rischio di melanoma

Da tempo impegnato nello studio ed analisi dei principali fattori di rischio implicati nella insorgenza del melanoma nelle regioni mediterranee, il Centro Studi GISED ha elaborato uno strumento interattivo, utile al medico e facilmente accessibile ai pazienti, che consente di calcolare rapidamente il rischio individuale in riferimento al melanoma cutaneo.

Rispetto ad un analogo strumento presente sul sito del [NCI](#) (National Cancer Institute) americano, il [Ca.R.Me](#) (Calcolatore Rischio Melanoma) nasce dal lavoro di un gruppo italiano, utilizzando un proprio algoritmo originale.

Il modello utilizzato è quello di "Gail" e sfrutta sia tassi di incidenza del melanoma e di mortalità per cause differenti, suddivisi per età, sesso e distribuzione geografica, che provengono dai registri

regionali italiani più recenti (Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX 2007, dati ISTAT), sia rischi relativi (e fattori di rischio) stimati a partire dallo studio caso-controllo sul melanoma in Italia effettuato dal GISED tra il 1992 ed il 1994.

Allo studio caso-controllo hanno partecipato 27 centri in tutta Italia (16 al Nord ed 11 al Sud). Un totale di 542 casi e 538 controlli hanno compilato un apposito questionario e sono stati esaminati da dermatologi esperti che hanno rilevato il numero di nevi melanocitici, esaminando separatamente quelli con dimensioni tra 2 e 6 mm e quelli con dimensioni >6 mm ed esprimendo giudizi sui tratti pigmentari. Numerosi fattori di rischio individuali associabili al melanoma cutaneo sono stati analizzati: numero totale di nevi, colore degli occhi e della pelle, tipo di reazione al sole, storia di scottature solari nel corso della vita, fattori antropometrici (indice di massa corporea, altezza), fattori socioeconomici, abitudine al fumo, etc.

Dalla stima personale del rischio ad approcci preventivi multi-fase

L'impiego del calcolatore del rischio personale di melanoma permette di sviluppare approcci preventivi orientati ai soggetti a più alto rischio evitando di disperdere le risorse ed ottimizzando, per così dire, il lavoro di screening. Lo screening, cioè la valutazione clinica (esame della pelle da parte di un medico) può essere infatti ristretto ai soggetti che hanno più alta probabilità di essere portatori del problema in esame.

Per approfondire vedi qui:

1. Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini F, et al. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. *Cancer*. 2000 ;88:2703-10.
2. Gallus S, Naldi L, Martin L, et al. Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Anthropometric measures and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study from Italy. *Melanoma Res*. 2006 ;16:83-7.
3. Naldi L, Altieri A, Imberti GL, et al. Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes Control*. 2005 ;16:893-9.
4. Randi G, Naldi L, Gallus S, et al. Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Number of nevi at a specific anatomical site and its relation to cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol*. 2006 ;126:2106-10.
5. Gallus S, Naldi L, Carli P, et al. Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Nevus count on specific anatomic sites as a predictor of total body count: a survey of 3,406 children from Italy *Am J Epidemiol*. 2007;166:472-8
6. Fears TR, Guerry D 4th, Pfeiffer RM, et al. Identifying individuals at high risk of melanoma: a practical predictor of absolute risk. *J Clin Oncol*. 2006 ;24:3590-6.

7. [Decarli A, Calza S, Masala G, et al. Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition cohort. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1686-93](#)

Il sottile confine tra la mente e la pelle: la pelle specchio dei nostri pensieri?

Pubblicata il 7/7/2008

Una maggiore consapevolezza del legame profondo tra alterazioni della salute della pelle e benessere psicologico può essere utile nel trattamento delle malattie dermatologiche e dei disturbi psicologici associati.

La pelle: barriera che impedisce ad agenti estranei di penetrare nell'organismo e nello stesso tempo rallenta o evita fenomeni di disidratazione, mantello quasi magico, un vestito leggero ed impenetrabile che ci avvolge, ci protegge, ci rende quasi invulnerabili. Eppure a volte la mente non riconosce il ruolo positivo della pelle ma la vede come un problema, come la sede di vari disturbi che prendono il nome di non-malattie dermatologiche.

Un articolo pubblicato dalla rivista [Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry](#) descrive i principali disturbi oggetto della cosiddetta psico-dermatologia. La classificazione comunemente accettata è quella di Koo e Lee che distingue i disordini psico-dermatologici in

- disordini psico-fisiologici
- disordini psichiatrici con sintomi dermatologici
- disordini dermatologici con sintomi psichiatrici

Viene inoltre individuato un insieme di disturbi vari tra cui effetti collaterali da farmaci psicotropi o dermatologici.

L'analisi considera articoli pubblicati tra il 1951 ed il 2004 usando il motore di ricerca MEDLINE e le parole chiave: skin e psyche, psychiatry e dermatology, mind e skin, psycocutaneous, stress e skin (1).

Disordini psico-fisiologici

Esempi di tali disordini comprendono malattie cutanee quali la psoriasi, la dermatite atopica, l'acne escoriata, l'iperidrosi, l'orticaria, le infezioni virali da Herpes simplex, Herpes Zoster e Papillomavirus umano. Le malattie indicate non sono causate ma possono essere condizionate in senso negativo da fattori psichiatrici quali ad esempio lo stress.

L'emozione è considerata importante nella insorgenza della malattia in una percentuale variabile di pazienti: ad esempio circa il 50% nell'acne, più del 90% nella rosacea, alopecia areata, escoriazioni

neurotiche e lichen simplex ed il 100% nella iperidrosi. L'uso di tecniche psicologiche di rilassamento, o di farmaci quali benzodiazepine ed inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) si sono dimostrati utili nel trattamento di questi disordini.

Disordini psichiatrici con sintomi dermatologici

Questi disordini sono poco considerati nella letteratura psichiatrica e dermatologica anche se spesso sono associati a tentativi di suicidio o abuso di procedure chirurgiche non necessarie.

Appartengono a questa classe disturbi quali:

la dermatite artefatta, una malattia fittizia che vede il paziente, spesso donna, infliggersi lesioni cutanee e negare il proprio coinvolgimento;

i deliri di parassitosi in cui i pazienti credono che organismi estranei infestino il loro corpo e si presentano al medico con escoriazioni cutanee, residui, insetti o parti di insetti che vengono mostrati per provare l'infestazione;

la tricotillomania, nella quale il paziente continua a tirare i propri capelli fino a strapparli; i disordini ossessivo-compulsivi, in cui il paziente si presenta dal dermatologo con lesioni cutanee autoinflitte;

gli stati di fobia, nei confronti di malattie sessualmente trasmesse, cancro, AIDS o herpes oppure correlati allo sporco o i batteri con conseguente continuo lavaggio delle mani che determina dermatiti irritanti. In alcuni casi i pazienti si feriscono nel tentativo di eliminare nevi cutanei associati ad un possibile cancro;

dismorfofobia, detta anche disordine dismorfico del corpo o non-malattia dermatologica. I pazienti lamentano una grande quantità di sintomi e preoccupazioni ma i segni di malattia organica sono scarsi. Le aree interessate sono il volto, il capo e i genitali. Il paziente percepisce il proprio aspetto come carico di difetti fisici e cerca in ogni modo di coprire tali difetti, precipitando in un notevole stato di ansia,

disordini dell'alimentazione, nel caso di malattie quali anoressia e bulimia nervose i sintomi dermatologici sono correlati allo stato di malnutrizione, denutrizione, vomito autoindotto e uso di sostanze lassative, diuretiche o emetiche. Vari segni sono visibili sulla pelle soprattutto quando l'indice di massa corporea raggiunge o supera i valori limite;

escoriazioni neurotiche, anche in questo caso il segno più evidente è dato da lesioni cutanee autoinflitte che si presentano come lesioni cicatrizzate o lichenificate con iperpigmentazione;

prurito psicogenico, nel quale forme di depressione, stati di ansia ed altro possono determinare l'insorgere di una sensazione di prurito da stress che a sua volta innesca una sorta di ciclo stress-prurito che si autoalimenta;

Disordini dermatologici con sintomi psichiatrici

Riguardano pazienti con problemi emozionali derivanti dalla presenza di malattie dermatologiche. Il disturbo dermatologico, pur non determinando pericoli per la vita del paziente, è comunque considerato in grado di rendere la vita difficile.

Malattie quali psoriasi, eczema cronico, vari tipi di sindromi ittiosiformi, neurofibromi, acne grave ed altre lesioni che alterano esteticamente la pelle possono avere gravi effetti sulle relazioni psicosociali, auto-stima e sull'immagine del corpo portando a forme di depressione e di fobia sociale.

Sono incluse in questo gruppo malattie quali:

alopecia areata, perdita di peli che interessa qualunque parte del corpo. Fattori psicologici influenzano lo sviluppo, l'evoluzione ed il trattamento dell'alopecia areata. Forti emozioni possono scatenare la malattia o aggravarla probabilmente attivando particolari recettori posti intorno ai follicoli piliferi con conseguente intensa infiammazione locale. Spesso pazienti con alopecia areata possono presentare sintomi psichiatrici quali depressione acuta, disordini di ansietà generalizzata e stati fobici;

vitiligine, particolare tipo di depigmentazione dell'epidermide. I pazienti affetti da vitiligine sono spaventati ed imbarazzati dal loro aspetto, si sentono discriminati e credono di non ricevere adeguato aiuto dalla società. Soprattutto i pazienti più giovani o appartenenti a ceti più poveri mostrano scarsa auto-stima e problemi di adattamento sociale.

Esiste infine un gruppo misto di disordini o sintomi esclusi dalla classificazione precedente:

sindromi sensorie cutanee, nelle quali i pazienti avvertono strane sensazioni sulla pelle (prurito, infiammazione, punture etc) non attribuibili a condizioni mediche certe ma spesso associate a forme di ansia o depressione;

sindrome della porpora psicogenica, nota anche come sindrome di sensibilizzazione da autoeritrocita, colpisce soprattutto donne adulte instabili da un punto di vista emozionale. I pazienti presentano lividi ricorrenti e dolorosi sulle estremità in seguito a traumi, operazioni chirurgiche o forti emozioni. Senza una adeguata diagnosi è possibile che questi pazienti ricevano trattamenti non necessari o non efficaci;

malattia pseudodermatologica, nella quale i pazienti hanno sintomi cutanei anomali senza riscontro di malattia dermatologica. In alcuni casi le malattie pseudodermatologiche possono essere confuse con altri disordini cutanei oppure disordini medici possono essere confusi con condizioni psicodermatologiche;

suicidio in pazienti dermatologici, è stato riportato soprattutto in pazienti affetti da malattie cutanee croniche. Sono comunque riportati casi di suicidio in pazienti con disordini cutanei moderati ad esempio disturbi dell'immagine del corpo o acne grave.

Riguardo ai possibili trattamenti di queste forme psicodermatologiche è importante alleviare i principali sintomi quali prurito ed escoriazioni, è inoltre importante la gestione dei sintomi psichiatrici quali ansietà, rabbia, imbarazzo e discriminazione sociale. Tra i trattamenti non farmacologici ricordiamo forme di psicoterapia, ipnosi, rilassamento, biofeedback, terapia cognitivo-comportamentale, meditazione ed altro. Infine ricordiamo che molti psicofarmaci presentano effetti collaterali a carico della pelle mentre farmaci comunemente usati nel trattamento di alcune malattie dermatologiche sono spesso associati a sintomi psichiatrici.

1. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):203-13

Mare e dermatosi: alcune indicazioni utili

Pubblicata il 8/8/2008

Nuotare nelle fresche acque del mare può essere pericoloso per la nostra pelle?

Nell'area del Mar Mediterraneo le reazioni cutanee più comuni osservabili sono associate a biotossine prodotte da organismi marini quali Celenterati (meduse e anemoni di mare), reazioni ai ricci di mare e vari tipi di pesci, il granuloma da *Mycobacterium marinum* e le dermatiti causate da alcuni vermi acquatici.

I Celenterati o Cnidari sono invertebrati e possono vivere liberi (meduse) o attaccati alle rocce (anemoni di mare). Dotate di un corpo principale da cui si dipartono tentacoli provvisti di cellule urticanti dette nematocisti, le meduse possono essere un problema per nuotatori e surfisti. Quando le nematocisti vengono a contatto con la pelle iniettano sotto la cute le tossine di cui sono ripiene. I sintomi locali includono dolore, bruciore, eritema, orticaria, e formazione di bolle che possono progredire verso necrosi cutanea. Anche indossare vestiti umidi non sempre riesce ad impedire alle tossine di raggiungere la pelle.

Dopo il doloroso incontro con una medusa bisogna per prima cosa eliminare tentacoli residui dalla pelle per prevenire l'ulteriore rilascio di tossine. I metodi consigliati per diminuire il dolore ed inattivare le nematocisti sono vari e molti assolutamente empirici. Esiste una certa evidenza che immersione dell'area colpita in acqua calda ed applicazioni di impacchi caldi siano metodi efficaci. Altri trattamenti, anche abbastanza fantasiosi, includono impacchi freddi, lavaggio con etanolo, aceto, urine, soda, o alcool denaturato. Il livello di evidenza di tali trattamenti è insufficiente, difficile paragonare gli studi e le specie di medusa considerate. Sicuramente da evitare lo sfregamento della zona e il lavaggio con acqua fresca che possono favorire l'ulteriore eliminazione di tossine dalle nematocisti. Sintomi quali dolore e dermatiti possono essere trattate con analgesici ed antistaminici. Sintomi sistemici possono anche comparire subito o dopo alcune ore (1,2).

Da notare che la presenza delle meduse viene segnalata in aumento nel Mediterraneo anche a seguito dell'innalzamento della temperatura del mare, della diminuzione dei suoi predatori naturali e dell'aumento di sostanze contaminanti che favoriscono la crescita del plancton che rappresenta il

loro nutrimento.

Una eruzione cutanea segnalata dopo l'immersione in acqua di mare e non solo, è la cosiddetta seabather's eruption (eruzione del bagnante) che compare quando le persone sono esposte alle larve di alcuni celenterati: si tratterebbe di una reazione di ipersensibilità alle tossine larvali. Si presenta come un rash cutaneo maculo-papulare nell'area del corpo ricoperta dal costume o da muta subacquea. Tale eruzione può durare da 2 a 28 giorni anche se la maggior parte delle volte si risolve entro una o due settimane. Un trattamento immediato può consistere nell'applicazione topica di calore o aceto. Ulteriori trattamenti includono uso topico di corticosteroidi, antistaminici e steroidi orali. La migliore profilassi è risciacquarsi subito dopo il bagno soprattutto nelle zone ricoperte dal costume o dalle mute subacquee. Si raccomanda inoltre di pulire bene le mute per evitare il persistere delle larve (1,3).

Altre creature pericolose sono alcuni pesci che vivono nel fondo del mare, spesso nascosti sotto la sabbia o mimetizzati tra le rocce, che possono pungere i bagnanti ignari con le loro spine collegate a cellule in grado di produrre tossine velenose. Diffusi nei nostri mari segnaliamo scorfani, tracine e razze. Dopo la puntura, un rapido trattamento con acqua molto calda inattiverà la tossina attenuando il dolore (2).

Bisogna fare attenzione anche ai ricci di mare. La penetrazione delle loro spine può dare una reazione immediata e due differenti reazioni ritardate: la reazione ritardata più comune consiste nella formazione di granulomi (lesioni dure di colore marrone-rosso) dovuti alla persistenza di frammenti di spine, l'altra reazione (più comune nei pescatori abituali) si manifesta con edema persistente del dorso delle mani e dell'avambraccio in seguito a ripetuta penetrazione delle spine dei ricci di mare. I sintomi immediati quali dolore, arrossamento ed edema, possono essere attenuati con acqua molto calda e cercando di eliminare subito le spine conficcate nella cute.

Granulomi possono essere indotti anche da infezione cutanea dovuta a *Mycobacterium marinum* un micobatterio atipico presente in acqua salata e dolce e negli acquari casalinghi. Vari pesci possono essere portatori di questo micobatterio. I pazienti presentano papule dure di colore rosso o noduli sulle ginocchia, gomiti o superficie dorsale di mani e piedi. Le papule possono dare origine ad ulcere, i sintomi sono spesso leggeri ma si può avere dolore localizzato e prurito. La terapia consiste in antibiotici attivi sul Micobatterio per via orale: il trattamento deve continuare per almeno 4-6 settimane dopo la risoluzione clinica delle lesioni.

Alcuni anellidi (Policheti), vermi marini, dotati di setole urticanti possono provocare dermatite da contatto. Dermatiti possono derivare anche da contatto con alcune spugne (Poriferi) del genere *Tedania* e *Neofibularia* diffuse nelle zone caraibiche: I sintomi comprendono prurito seguito, dopo alcune ore, da dolore, edema e rigidità dell'arto interessato

Un altro pericolo deriva dalla possibilità che ferite di varia origine possono essere infettate da organismi marini quali streptococchi, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio colera*, *Vibrio vulnificus* e *Vibrio parahaemolyticus*.

Attenzione allora...e Buone Vacanze a tutti.

1. Zoltan TB, Taylor K and Achar SA. Health issues for surfers. Am Fam Physician. 2005 ;71:2313-7. Summary for patients in: [Am Fam Physician. 2005 Jun 15;71\(12\):2319-20](#)
2. [Freudenthal AR and Joseph PR. Seabather's eruption. N Engl J Med. 1993 ;329:542-4](#)
3. [Freiman A, Barankin B and Elpern DJ. Sports dermatology part 2: swimming and other aquatic sports. CMAJ. 2004 ;171:1339-41](#)

Attraverso gli odori la pelle racconta qualcosa di noi

Pubblicata il 12/9/2008

L'analisi dei composti volatili organici potrebbe aiutarci nella diagnosi del cancro della pelle?

La pelle umana emette un gran numero di composti volatili che rappresentano la ragione principale dell'odore del corpo. I composti organici volatili della pelle derivano dalle secrezioni di ghiandole esocrine, sebacee e apocrine e dalla loro interazione con i batteri presenti sulla cute. Al variare della distribuzione di queste ghiandole varia anche l'odore di differenti regioni del corpo.

Le ghiandole esocrine sono distribuite soprattutto sulle palme delle mani, piante dei piedi e sulla fronte e la loro secrezione contiene acqua, glicoproteine, acido lattico, zuccheri, aminoacidi ed elettroliti.

Le ghiandole sebacee sono localizzate nella parte superiore del corpo ad una concentrazione di 400-900 ghiandole per cm². Le secrezioni delle ghiandole sebacee contengono lipidi (colesterolo, esteri di colesterolo, acidi grassi a catena lunga, squalene e trigliceridi) che rappresentano un substrato per la crescita di microrganismi della pelle.

Le ghiandole apocrine sono invece concentrate nella regione ascellare, area pubica e areole. Le secrezioni delle ghiandole apocrine sono la causa principale degli odori del corpo e svolgono un ruolo importante nella segnalazione chimica.

Un gruppo di ricercatori americani ha analizzato e confrontato le sostanze emesse dalla pelle di 25 volontari adulti (13 uomini e 12 donne) distinti in "giovani", età tra 19-40 anni, e "vecchi", età tra 41-79 anni: un particolare imbuto di vetro dotato di un apposito filtro era posto sopra l'area della pelle prescelta per 30min.

Le fibre del filtro potevano così impregnarsi delle sostanze prodotte dal corpo e venivano anche confrontate con campioni dell'aria circostante. I campioni venivano poi analizzati mediante due differenti tecniche gas cromatografiche abbinate a spettrometria di massa.

Le zone considerate erano la parte superiore della spalla ed il lato dorsale dell'avambraccio. Poche le differenze osservate tra individui di sesso diverso. Qualche differenza era rilevata tra individui di età differenti. Le differenze più grandi invece erano relative al sito di emanazione.

In totale venivano individuati 92 composti volatili di cui, oltre la metà, sono prodotti esogeni cioè derivanti dall'uso di prodotti cosmetici. La loro presenza era evidente soprattutto nei soggetti più giovani (1).

Utilizzando le stesse tecniche gli autori hanno cercato di individuare un profilo di "odori" in grado di distinguere individui affetti da cancro della pelle da individui sani. In uno studio presentato all'American Chemical Society National Meeting and Exposition a Filadelfia gli autori hanno affermato di avere esaminato l'aria sopra la pelle di 11 pazienti con carcinoma basale confrontandola con 11 pazienti sani: i composti rilevati erano diversi nei due gruppi.

La speranza è quella di sviluppare un profilo di "odori" tipico per ogni tipo di cancro della pelle fino ad arrivare alla costruzione di un sensore elettronico in grado di "annusare" la cute alla scoperta di alterazioni maligne delle pelle (2).

1. [Gallagher M, Wysocki CJ, Leyden JJ, et al. Analyses of volatile organic compounds from human skin. Br J Dermatol. 2008 Jul 12. \[Epub ahead of print\]](#)
2. <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2008/08/20/AR2008082002920.html>

XXIII meeting GISED

Pubblicata il 27/10/2008



Si è concluso nella splendida cornice del Teatro Persiani di Recanati il XXIII meeting annuale del GISED. L'incontro è coinciso con una fase di riorganizzazione del gruppo GISED e con la proposta di costituzione del network clinico GISED, un collegamento stabile tra centri per la ricerca clinica, l'innovazione tecnologica e lo sviluppo di nuovi modelli di assistenza in ambito dermatologico. Si tratta di un nuovo percorso per il GISED che verrebbe costituito come associazione autonoma a dimensione nazionale.

Il meeting si è aperto il 10 ottobre con una introduzione alla geografia culturale di Recanati da parte del giornalista e scrittore Giancarlo Trapanese, seguita due letture magistrali di grande interesse scientifico: la prima del prof. Alberto Giannetti sulle staminali e le possibili applicazioni in dermatologia e la seconda sull'Organo Adiposo da parte del prof. Saverio Cinti che ha sviluppato il

concetto innovativo della "trans-differenziazione" cellulare.

Il modulo dedicato alla psoriasi è stato aperto dal prof. Wolfram Sterry che ha presentato le iniziative per il miglioramento dell'assistenza per la psoriasi condotte in Germania in questi anni, programma PsoBest, PsoCare, PsoWeb, PsoPharm, ecc, cui ha fatto seguito una revisione dei dati relativi alle lesioni della mucosa orale nella psoriasi da parte del prof. Cleto Veller Fornai. Il Dr. Luigi Naldi ha parlato delle iniziative europee relative ai registri clinici per la psoriasi (progetto Psonet) e della necessità di sviluppare programmi di farmacovigilanza "pro-attiva" per i nuovi farmaci, sottolineata dall'EMA con l'iniziativa definita come European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). E' stata poi la volta di una appassionata revisione dell'impegno e progettualità dell'ADIPSO al fine di migliorare l'assistenza al paziente psoriasico in Italia ed in Europa, da parte dell'instancabile Mara Maccarone.

I lavori sono proseguiti nel pomeriggio con una presentazione delle attività del Centro Studi GISED da parte del Dr. Luigi Naldi, una lettura magistrale sul mobbing in ambito lavorativo della dott.ssa Lucia Isolani, una sintesi del dott. Dennis Linder su quanto sviluppato in Italia nel progetto Paedimed, programma educativo nelle scuole basato sul concetto di "salutogenesi" sostenuto dall'Unione Europea, una lettura sulle dermatiti da contatto di natura professionale in ambito nazionale e marchigiano tenuta dal dott. Massimo Gola e una revisione degli effetti biologici degli ultrasuoni a bassa frequenza sulla cute, ricerca sostenuta dall'azienda Teuco, da parte della dott.ssa Ornella De Pità. Da segnalare, sempre nel pomeriggio, una serie di appassionati interventi sul progetto Etiopia-ADOI condotti dai dott. Aldo Morrone, Salvatore Pala e Marco Simonacci, cui è seguito un resoconto delle attività dedicate agli stranieri presso l'ospedale di Frascati. Le complicanze cutanee dei pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono state trattate dal dott. Gianpaolo Tessari mentre Marta Rossi e Paola Bertuccio hanno presentato dati aggiornati sul programma europeo EDEN fragrance study. Il dott. Davide Melandri ha parlato di "terapia intensiva dermatologica", concetto innovativo per il persistere delle attività di dermatologia negli ospedali italiani. Infine, a chiusura della giornata, la dott.ssa Anna Di Landro ha proposto uno studio caso-controllo su dieta ed acne sviluppato in collaborazione con Mauro Barbareschi.

La seconda giornata, 11 ottobre, è iniziata con due letture, rispettivamente sul ruolo dei peptidi antimicrobici in dermatologia da parte di Oriana Simonetti e sull'andamento del registro tumori di Macerata da parte di Susanna Vitarelli e Silvia Antonini. La dott.ssa Camilla Salvini ha presentato i dati del registro toscano tumori sulla localizzazione del melanoma al piede come possibile fattore prognostico negativo. A seguire gli interventi di Silvia Moretti sul ruolo prognostico della comparsa di leucodermia e, più in generale, sul ruolo dell'autoimmunità indotta, in soggetti con melanoma, e di Mariano Suppa, della Clinica Dermatologica dell'Università dell'Aquila, con una revisione dell'impatto clinico del counseling genetico. Il modulo è stato chiuso da una revisione degli aspetti epidemiologici e di gestione clinica delle ulcere degli arti inferiori da parte di Massimo Papi uno dei maggiori esperti dell'argomento.

L'ultimo modulo si è aperto con una lettura magistrale intestata a Paolo Carli, indimenticato collaboratore del GISED ed appassionato ricercatore nel campo della dermato-epidemiologia. La lettura è stata tenuta dalla dott.ssa Alida DePase, coordinatrice delle relazioni con il mondo scientifico dell'Associazione Ricerca e Informazione sulla Vitiligine (ARIV) che, partendo dalla

propria esperienza personale di malattia ha ampliato lo sguardo sulle percezioni dei pazienti e sull'impatto in termini di qualità di vita e co-morbidità della vitiligine. E' seguito il resoconto di uno studio sugli aspetti della personalità del paziente con psoriasi basato sul test di Rorschach e su colloqui clinici condotto presso l'unità di Dermatologia dell'ospedale san Giovanni e Paolo di Venezia da Antonella Demma e Patrizio Sedona.

Emiliano Antiga e Marzia Caproni hanno parlato degli effetti della fototerapia con UVA1 nella morfea indicando possibili linee di ricerca nel definire protocolli terapeutici e valutazioni a lungo termine. Il Dr. Luigi Naldi ha affrontato poi il tema della costituzione del network clinico GISED e dei progetti possibili. Tra questi, un programma di outcome research della vitiligine definito come Vitiligocare, un programma di gestione integrata delle complicanze cutanee ai nuovi farmaci oncologici "targeted" in collaborazione con gli oncologi definito come OncoSkin, l'estensione alla fascia pediatrica, in collaborazione con ADIPSO, della rete Psocare nel progetto Baby-Psocare, l'estensione della collaborazione esistente con i centri di trapianto per la costituzione di unità di dermatologia del trapianto, la costituzione di un network per la sperimentazione clinica controllata definita come TrialSkinNetwork sul modello dell'UK Dermatology Clinical Trial Network. All'interno del network clinico potranno essere esplorate nuove modalità di assistenza e nuovi concetti come quello di "riabilitazione dermatologica" e quello di "terapia intensiva dermatologica" già menzionato.

Anche la farmacovigilanza dovrebbe essere potenziata nell'ambito del network come ricordato dal dott. Davide Zenoni, farmacologo del Centro Studi GISED.

Durante il meeting sono state avanzate numerose proposte di ricerca, ad esempio una proposta di collaborazione con il nuovo gruppo di epidemiologia dell'ADOI per valutare l'auto-immunità nella vitiligine presentata dal dott. Vito Ingordo, ed una proposta preliminare relativa alla idrosadenite suppurativa presentata dalla prof. Annarosa Virgili e dal dott. Vincenzo Bettoli. Hanno affiancato i lavori del GISED due corsi rivolti agli infermieri: un corso sulla comunicazione col paziente psoriasico tenuto da un collaboratore del gruppo qual è Giovanni Tagliavini ed un corso sulla medicazione ambulatoriale delle ferite da ustione tenuto da Davide Melandri e Nadia Vitali.

Il prossimo meeting GISED 2009, verrà organizzato dai colleghi di Salerno attraverso la collaborazione del dott. Luigi Ligrone che si è gentilmente candidato. Il successivo meeting, il XXV, si terrà a Siena nel 2010. Lunga vita al GISED!

L'Evidence Based Medicine è anche una gloria italiana

Pubblicata il 24/11/2008

La dottrina medica nel suo complesso sembra oscillare da una parte fra la tradizione identificabile con le grandi e piccole intuizioni del passato remoto, i sacri testi dei grandi maestri e le esperienze del quotidiano, e dall'altra parte con un'esatta e rigorosa valutazione qualitativo-probabilistica delle

componenti oggettivabili del processo morboso. In linea pratica, entrambi gli aspetti possono utilmente fondersi nell'espletamento di un corretto esercizio professionale (1).

La prima tradizionale forma è senz'altro molto soggettiva, anche se sicuramente valida ed autorevole ed è variamente definita "narrative-based medicine" o più intimisticamente "medical humanities" (2,3).

La seconda, l'Evidence Based Medicine (EBM), ovvero la medicina basata sulle prove di efficacia, postula una verifica dell'esercizio professionale mediante rigorose verifiche scientifiche e quindi una vera e propria ricerca clinica volta ad allontanare dubbi ed errori nello svolgimento dell'attività medica (4).

Alla luce di ciò il comportamento ottimale è quello di:

- Convertire le problematiche cliniche in quesiti di ricerca a cui poter dare risposte soddisfacenti
- Ricercare scrupolosamente le prove scientifiche utili per ottenere una valida risposta ai sopraddetti quesiti
- Sottoporre alla verifica di un esame rigoroso la qualità delle prove scientifiche sotto i profili di validità teorica e trasferibilità pratica
- Trasferire nell'esercizio professionale i risultati ottenuti verificandone la personale piena capacità

Per un approfondimento del problema ed in particolare per quanto concerne l'esecuzione di un corretto quesito clinico, la valutazione dei rischi e benefici della EBM, i disegni abitualmente impiegati nella ricerca clinica, gli esperimenti clinici, la sicurezza degli interventi ecc. si rimanda al trattato di Naldi L. e Rebora A. "Dermatologia basata sulle prove di efficacia", opera particolarmente completa e rigorosamente aggiornata con ampia bibliografia completa di siti internet riguardanti le tematiche in oggetto (5).

Queste recenti acquisizioni non sono scaturite dal nulla (1,6). Sicuramente sono l'evoluzione di un percorso intellettuale e pratico che forse affonda le sue radici in tempi lontani con il concorso di varie intuizioni ed esperienze e per merito di tanti personaggi anche oscuri o comunque non ancora perfettamente individuati e capiti.

A questo proposito è particolarmente significativo il caso di un danese, tale Niels Stensen, studioso di scienze naturali, emigrante ante litteram in vari Paesi europei con destinazione finale in Italia. A Firenze, che lui stesso definì "la mia vera patria" divenne archiatra dell'illuminato sovrano Ferdinando II De Medici ed in seguito anche di Cosimo III.

Italianizzato con il nome di Niccolò Stenone, divenne presto una grande autorità scientifica: tutti certamente lo ricordano come lo scopritore dell'omonimo dotto che collega la parotide con il cavo orale, e che fu da lui stesso presentato alla comunità scientifica dell'epoca con la brillante "disputatio anatomica de glandulis ori" (7).

L'insigne anatomico, lavorando attivamente nel suo laboratorio scientifico dell'ospedale di Santa Maria Novella, portò a termine molte altre ricerche e scoperte ed in particolare partecipò attivamente alla costituzione dell'"Accademia del Cimento", gloriosa istituzione voluta e realizzata dal suo mecenate Ferdinando II.

Motivo fondante della prestigiosa Accademia era la "ricerca della verità mediante l'esperimento": per raggiungere un tale ambizioso obiettivo si doveva necessariamente e prioritariamente verificare e confutare numerosi errori del passato e quindi riconoscere e valutare unicamente le esperienze derivanti dal "cimento" ossia dall'esperienza e dalla verifica sperimentale.

Non a caso il significativo motto dell'Accademia del Cimento era quel conciso "provando e riprovando" che già di per sé definisce sinteticamente e brillantemente il percorso indispensabile per giungere alla identificazione dell'esatta verità scientifica.

In pratica il principio basilare di quella EBM che oggi costituisce il vero traguardo della medicina mondiale.

Luigi Valenzano (Primario dermatologo IRCCS S.Gallicano-Roma)

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. Clin Orthop Relat Res 2007;455:3-5
2. Greenhalgh T. Narrative based medicine: narrative based medicine in an evidence based world. BMJ 1999;318(7179):323-5
3. Gordon J. Medical humanities: to cure sometimes, to relieve often, to comfort always. Med J Aust 2005;182(1):5-
4. Liberati A. La medicina delle prove di efficacia: potenzialità e limiti della "evidence-based medicine". Il Pensiero Scientifico ed Roma 1997
5. Naldi L. Medicina basata sulle prove di efficacia e decisioni cliniche. In: Naldi L, Rebora A. Dermatologia basata sulle prove d'efficacia. Masson ed, Milano 2006;III:26-41
6. Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B. Evidence-Based Dermatology Second Edition. WileyBlackwell 2008
7. Sterpellone L. Niccolò Stenone, la scienza e la fede. Giorn Prev ENPAM 2008;7:44-5

La pelle durante la gravidanza

Pubblicata il 19/12/2008

Riportiamo il contenuto di una review che descrive gran parte delle condizioni dermatologiche che possono colpire le donne durante la gravidanza (1).

In generale tali condizioni possono essere di natura benigna, (associate cioè ai normali cambiamenti ormonali), preesistenti oppure dermatosi legate in maniera specifica alla gravidanza.

Le condizioni benigne dovute ai cambiamenti ormonali della gravidanza comprendono:

- le striae gravidarum o smagliature, presenti all'inizio come linee o bande rosa porpora in varie parti del corpo, soprattutto in donne giovani, con bambini ad alto peso e donne con un alto BMI. Le cause possono essere di natura fisica ed ormonale. In genere si usano creme, emollienti ed oli per prevenire il problema ma non c'è evidenza della loro utilità ed in ogni caso spesso non è stata verificata la sicurezza di alcuni componenti di questi prodotti durante la gravidanza. Dopo il parto queste strie si attenuano anche se non scompaiono completamente. Trattamenti usati dopo il parto comprendono tretinoina topica od orale (classificate dalla FDA nelle categorie di rischio C e D, con effetti sconosciuti nell'allattamento) oppure trattamento laser (585nm, luce pulsata).
- iperpigmentazione, evidente soprattutto nelle donne di carnagione più scura. La condizione più fastidiosa da un punto di vista cosmetico è certo il melasma (cloasma o maschera di gravidanza) che colpisce il 70% delle donne in gravidanza o che fanno uso di contraccettivi orali. Per prevenire o non aggravare il melasma è importante non esporsi al sole o usare forti schermi solari. In genere il melasma scompare dopo il parto anche se in alcuni casi può ripresentarsi in caso di successive gravidanze o uso di contraccettivi orali.
- modificazioni a carico di capelli e unghie, perdita o crescita anomala di capelli, irsutismo a carico di alcune zone del corpo, sono fenomeni che in genere si risolvono subito dopo il parto o possono perdurare per alcuni mesi. Anche le unghie possono crescere più velocemente oppure modificarsi. La maggior parte della volte questi problemi passano al termine della gravidanza.
- cambiamenti vascolari, tipici della gravidanza includono telangectasia a ragnatela, eritema palmare, comparsa di varici. Le alterazioni vascolari associate all'aumentato volume sanguigno possono determinare edema del viso, palpebre ed estremità in circa una metà delle donne in gravidanza.

Condizioni cutanee preesistenti (es. dermatite atopica, psoriasi, infezioni fungine, micosi, tumori cutanei) possono modificarsi in gravidanza. In genere le condizioni di atopia peggiorano mentre la psoriasi può migliorare. Il trattamento per le infezioni fungine diventa più lungo. Possono comparire fibromi dei tessuti molli che in genere scompaiono dopo il parto. Sembra poi non esserci una correlazione tra lo stato di gravidanza e lo sviluppo e la prognosi di melanoma maligno.

I disordini dermatologici specifici della gravidanza includono:

- Papule urticanti pruriginose e placche di gravidanza (PUPPP). Si osserva in una su 130-300 gravidanze e consiste in un rash cutaneo con intenso prurito che compare inizialmente sull'addome. L'origine è sconosciuta anche se è stata ipotizzata una correlazione tra sistema immunitario materno e cellule fetali. Non esiste un trattamento specifico, in genere si usano antistaminici e steroidi topici o sistemici per alleviare i sintomi di prurito. Il rash cutaneo si risolve qualche settimana dopo il parto. Non sono riportati effetti avversi sulla gravidanza.
- Prurito di gravidanza. Compare in circa una su 300 gravidanze. Può persistere per alcune settimane dopo il parto. Non si conoscono le cause del prurito che comunque non ha effetti negativi per la madre o il feto. E' stata suggerita una associazione con la colestasi intraepatica o condizioni atopiche precedenti. In genere si usano blandi steroidi topici e antistaminici orali per mitigare i sintomi.
- Colestasi intraepatica. Anche in questo caso la condizione si manifesta con intenso prurito in circa una su 146 fino a 1293 gravidanze (negli Stati Uniti). La diagnosi si basa sulla presenza di prurito con ittero, mancanza di lesioni cutanee primarie, marcatori di colestasi elevati. L'eziologia non è ben chiara: spesso si osserva una condizione di familiarità di colestasi ed una associazione con la presenza dell'antigene HLA-A31 ed HLA-B8. La condizione è associata ad un elevato rischio di nascita prematura, presenza di meconio nel liquido amniotico e morte intrauterina. Lieve prurito viene trattato con antistaminici orali mentre in casi più gravi viene usato acido ursodeossicolico. Si raccomanda costante vigilanza in prossimità del parto ed in alcuni casi si consiglia induzione del parto alla 38-esima settimana di gestazione.
- Pemfigoide gestationis. Detta anche herpes gestationis è un disordine cutaneo autoimmune che si presenta in una su 50.000 gravidanze. È collegato alla presenza di HLA-DR3 ed HLA-DR4. In genere la malattia migliora nel corso della gravidanza con peggioramento nel periodo subito dopo il parto. Sono stati riportati casi di rottura della placenta associati a parti prematuri e nascita di bambini sottopeso. È quindi necessaria una attenta vigilanza prima della nascita. In genere sintomi lievi vengono trattati con antistaminici orali corticosteroidi topici. In casi più gravi può essere necessario usare corticosteroidi orali.
- Impetigine erpetiforme. È un disordine cutaneo molto raro, simile alla psoriasi pustolosa che può comparire nella seconda parte della gravidanza. Non è chiaro se si tratta di una malattia correlata alla gravidanza o solo un peggioramento di una condizione precedente. In genere è assente il prurito mentre si osservano sintomi sistemici quali nausea, vomito, diarrea, febbre, linfadenopatia. Così possono aversi complicazioni quali infezioni, setticemia, iperparatiroidismo, ipoalbuminemia. Il trattamento include corticosteroidi sistemici ed

antibiotici. La malattia guarisce dopo il parto ma può ripresentarsi nelle successive gravidanze. Può esserci un aumentato rischio per il feto.

- Follicolite pruriginosa. Si presenta con papule follicolari eritematose e pustole sterili. Il prurito, comunque, non è il problema principale. Viene spesso confusa con la follicolite batterica. Si risolve dopo la nascita. Trattamenti includono corticosteroidi topici, benzoin perossido topico e terapia con luce UVB. Non sono riportati esiti avversi per il feto.
1. [Tunzi M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. Am Fam Physician. 2007;75:211-8. Review.](#)

Approfondimenti di dermatologia 2007

Dal laboratorio strategie per ridurre il rischio di melanoma

Pubblicata il 27/3/2007

Ogni anno vengono diagnosticati circa 132000 casi di melanoma in tutto il mondo. Contro questo tipo di cancro della pelle il modo migliore di proteggersi è quello di ridurre l'esposizione diretta ai raggi ultravioletti. Gli schermi solari (spray o creme in grado di bloccare i raggi-UV) non sembrano funzionare. E se la migliore protezione contro il melanoma fosse promuovere l'abbronzatura ma senza fare ricorso al sole od ai raggi ultravioletti?

Gli individui con pelle scura o che si abbronzano con facilità avrebbero una probabilità inferiore di 500 volte di sviluppare un melanoma rispetto gli individui con pelle chiara. Ma, avvertono i dermatologi, abbronzarsi al sole rimane comunque rischioso poiché può determinare danni notevoli al DNA, danni che possono portare al cancro. L'ideale sarebbe rendere la pelle scura senza esporsi ai raggi solari. La rivista *Science* sul primo numero di marzo 2007 descrive lo sviluppo, da parte di alcuni scienziati dell'università di Cincinnati College of Medicine Ohio, di uno stimolatore dell'abbronzatura sole-indipendente (1).

La molecola chiave è MC1R (recettore 1 della melanocortina), una proteina localizzata sulla superficie dei melanociti in grado di controllare la pigmentazione della pelle. A differenza dei prodotti già presenti sul mercato che si limitano a fornire una colorazione transitoria della superficie esterna della pelle, un agente diretto verso MC1R potrebbe conferire due vantaggi: migliore protezione derivante dalla produzione di pigmento e migliore capacità nel riparo del DNA.

Altri scienziati invece si occupano di molecole che agiscono più a valle nello stimolo dell'abbronzatura, in modo da aiutare anche gli individui di pelle chiara, con mutazioni nel gene del recettore MC1R, che normalmente non si abbronzano. Infine alcuni ricercatori cercano di sviluppare molecole in grado di prevenire il cancro della pelle promuovendo il riparo del DNA cutaneo in maniera indipendente da MC1R e promuovendo la produzione di melanina.

Gli scettici tuttavia affermano che nelle persone di pelle scura possono esserci altri meccanismi di protezione dal cancro della pelle e che, comunque, il livello di protezione derivante dall'abbronzatura non sarebbe sufficientemente elevato. Preoccupazioni sono anche espresse riguardo a possibili gravi effetti collaterali di molecole "abbronzanti" già sviluppate e provate, per ora, solo su animali o in colture cellulari.

Ma l'incidenza del melanoma è praticamente triplicato negli ultimi 40 anni: risulta quindi doveroso continuare la ricerca al fine di sviluppare nuovi modi per proteggere la pelle dai raggi UV e dal loro potere mutageno.

1. Wickelgren I, et al. Skin biology. A healthy tan? Science. 2007;315:1214-6.

Internet: la nuova frontiera della medicina?

Publicata il 26/3/2007

In una breve lettera pubblicata sulla rivista [New England Journal of Medicine](#) nel novembre 2005 Robert Greenwald, un medico reumatologo, descriveva una scena in cui un giovane specializzando in allergologia ed immunologia spiegava al suo primario come fosse riuscito a formulare esattamente una diagnosi particolarmente complicata:

«Bene, ho semplicemente inserito il referto della biopsia ed i risultati dei test immunologici in Google e la diagnosi è saltata fuori così.» Ma allora, pensarono subito i colleghi, alquanto turbati dalla spiegazione, Noi medici siamo ancora necessari? «Sir William Osler [1] si rivolterebbe nella tomba!», esclamò, meravigliato, il dottor Greenwald, dopo la confessione del suo giovane collega [2].

L'importanza di Internet e dei motori di ricerca come Google, Google Scholar, Yahoo e simili in campo medico è notevolmente cresciuta negli ultimi anni.

In un [articolo](#) della rivista [British Medical Journal](#) nel numero di Dicembre 2006 viene riportato uno studio che analizza la possibilità di formulare una diagnosi esatta utilizzando il motore di ricerca Google.

Furono selezionati 26 casi diagnosticati e pubblicati su New England Journal of Medicine nel 2005. Da 3 a 5 termini associati ad ogni caso furono usati come parole chiave per cercare su Google la possibile diagnosi del caso considerato. La percentuale di diagnosi corrette, derivanti dalla ricerca su Internet, rispetto alle diagnosi già pubblicate sulla rivista, era del 58% (15 casi su 26 totali).[3]

Naturalmente l'efficienza e l'utilità delle informazioni recuperate sul web dipendono dal livello di conoscenza di chi esegue la ricerca. Ma in mani esperte la rete può essere un valido strumento permettendo di avere accesso a gran parte della produzione medico-scientifica mondiale in pochi minuti, specie in presenza di casi clinici particolarmente complicati.

Senza dimenticare comunque che, come diceva Sir William Osler: Studiare una malattia senza libri è come navigare per mari inesplorati, mentre studiare i libri senza i pazienti è come non andare affatto per mare. (To study the phenomenon of disease without books is to sail an uncharted sea, while to study books without patients is not to go to sea at all)[4]

1. Sir William Osler (1849 – 1919), medico canadese considerato tra i fondatori della medicina moderna.
2. Greenwal R. ...And a diagnostic test was performed. N Engl J Med. 2005;353:2089- 90.

3. Tang H and Ng JHK. Googling for a diagnosis—use of Google as a diagnostic aid: internet based study BMJ 333: 1143
4. http://www.quotationspage.com/quotes/Sir_William_Osler.

Le creme solari sono davvero utili?

Pubblicata il 26/4/2007

19 Giugno 2006, New York Times : «Alcuni avvocati richiedono lo status di class action (azione legale collettiva) per una azione legale nei confronti di 5 tra le più importanti case produttrici di creme solari. Le aziende avrebbero prodotto e pubblicizzato creme solari dichiarandole in grado di proteggere completamente dai danni derivanti dalle radiazioni solari».

Secondo gli avvocati i termini “resistente all’acqua”, “solare a schermo totale” e “protezione per tutto il giorno” dovrebbero essere eliminati dalle confezioni immediatamente (1).

22 Settembre 2006: la Commissione Europea sui Prodotti per la Protezione Solare emette un testo pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea, contenente “raccomandazioni” perché le industrie produttrici utilizzino, a partire dal 2007, un sistema di etichettatura dei prodotti solari semplice, standardizzato e comprensibile.

In breve si chiede soprattutto che non vengano utilizzate indicazioni quali “schermo o protezione totale”, “prevenzione per tutto il giorno”, mentre dovrebbero essere riportate sulle confezioni avvertenze e consigli sul loro uso corretto.

Molte persone usano schermi solari per proteggersi dagli effetti dannosi dei raggi UV. Le creme protettive sono definite in base al “fattore di protezione solare” (SPF) misurato calcolando la dose minima di in grado di causare arrossamento confluyente 24 ore dopo l’esposizione della pelle protetta rispetto alla pelle non protetta. I raggi solari comprendono, tra l’altro, sia raggi UVB che raggi UVA. Sono i raggi UVB a determinare “le scottature” mentre i raggi UVA determinano l’invecchiamento precoce della pelle. Quanto al rischio di cancro anche i raggi UVA dimostrano di avere effetti carcinogenici.

I prodotti utilizzati per difendersi dal sole, se applicati correttamente, hanno una efficacia provata nel ridurre l’incidenza del a cellule squamose e della cheratosi attinica. Il tasso di carcinoma a cellule basali non sembra invece direttamente correlato all’uso di creme solari.

Ancora meno evidenza per la capacità delle creme solari di proteggere dal melanoma, anzi alcuni studi hanno suggerito un aumento del rischio di derivante dal loro uso. Successive ampie metanalisi non hanno confermato tale ipotesi ma nello stesso tempo non hanno dimostrato alcun effetto protettivo degli schermi solari nei confronti del melanoma.

Ma nonostante tutti i dubbi, cui la ricerca potrà in futuro dare una risposta, l'indicazione che i dermatologi danno è di non abbandonare l'uso di creme solari ed altri prodotti in grado comunque di fornire protezione da scottature solari e cancro a cellule squamose (2).

L'importante, in ogni caso, è non pensare che spalmarsi di crema solare sia sufficiente per essere protetti completamente da tutti i possibili danni derivanti dall'esposizione ai raggi solari.

1. [Articolo NewYork Times](#)
2. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature. 2007;445:843-50.

Analisi di forme e colori per la diagnosi di lesioni cutanee pigmentate

Publicata il 26/4/2007

Gli angiocheratomi sono lesioni vascolari benigne spesso associate ad una reazione dell'epidermide che comprende acantosi o ipercheratosi. In genere sono visibili come papule o placche di colore dal rosso al nero con una superficie mammillata. La prevalenza nella popolazione è stimata essere intorno allo 0.16%. Vengono descritti 5 tipi clinici principali: angiocheratoma di Mibelli (1), angiocheratoma di Fordyce, angiocheratoma corporis diffusum, angiocheratoma circumscriptum neviforme ed angiocheratoma solitario.

L'angiocheratoma solitario, descritto per la prima volta da Imperial ed Helwig nel 1967, è la forma più frequente e può essere confuso con altri tipi di tumori.

La dermoscopia, tecnica non invasiva usata per osservare e classificare le lesioni cutanee in vivo, permette la visualizzazione di strutture all'interno dell'epidermide, la giunzione dermoepidermica ed il superficiale. Vari studi hanno dimostrato l'utilità della dermoscopia nella diagnosi di melanomi ed altre lesioni cutanee pigmentate e vascolari.

Uno studio pubblicato sulla rivista Archives of Dermatology analizza l'uso della tecnica dermoscopia per la descrizione di strutture e modelli associati all'angiocheratoma solitario e per valutare, da un punto di vista statistico, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo e riproducibilità delle caratteristiche dermoscopiche considerate.

Sono state prese in considerazione immagini dermoscopiche di angiocheratomi solitari (32 campioni totali). In seguito sono state considerate 32 immagini provenienti da nevi melanocitici, nevi di Spitz-Reed, melanomi maligni, carcinomi a cellule basali pigmentati, cheratosi seborroiche, dermatofibromi, lesioni vascolari.

Le immagini sono state ottenute con un dermoscopio collegato ad una fotocamera digitale con un ingrandimento di 10 volte.

Le strutture dermoscopiche presenti in almeno il 50% delle lesioni osservate erano 6: lacune scure, velo latteo, eritema, periferico, lacune rosse e croste emorragiche. Furono valutati anche 3 modelli dermoscopiche caratterizzati dalla contemporanea osservazione di alcune strutture dermoscopiche. La presenza di lacune scure risultava il criterio diagnostico più valido per una corretta diagnosi dell'angiocheratoma solitario (sensibilità 93.8%, specificità 99.1%). Nessun melanoma o carcinoma pigmentato presentava questa caratteristica dermoscopiche. Inoltre risultava alto anche l'accordo tra i differenti osservatori. Il modello che vedeva la co-presenza di lacune scure e velo biancastro risultava il più coerente tra quelli descritti nei casi di angiocheratomi solitari utilizzati nello studio (2).

Diagnosi differenziali più precise sono quindi possibili osservando più a fondo forme e colori delle lesioni pigmentate della pelle.

1. Vittorio Mibelli. Dermatologo Italiano nato il 18 Febbraio 1860 nell'Isola D'Elba e morto il 26 Aprile 1910 a Parma. Si laureò all'Università di Siena e proseguì la sua attività in Germania sotto la guida di Paul Gerson Unna (1850-1929). Insegnò all'Università di Cagliari e successivamente divenne professore ordinario a Parma. Ha dato il nome a due malattie della pelle: a) la porocheratosi di Mibelli o sindrome di Mantoux, una rara malattia caratterizzata da papule simili a crateri che coinvolge in genere le parti distali degli arti e la regione perigenitale. E'una malattia autosomica dominante presente soprattutto negli uomini; b) l'angiocheratoma di Mibelli, lesione verrucosa della pelle di dita, mani, gomiti, ginocchia, comune negli adolescenti, descritta per la prima volta da Mibelli al Congresso Internazionale di Parigi nel 1889. <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2380.html>
2. [Zaballos P, Daufi C, Pluig S et al. Dermoscopy of solitary angiokeratomas:a morphological study. Arch Dermatol. 2007;143:318-25.](#)

Effetti protettivi della caffeina per via topica dopo irradiazione UVB

Pubblicata il 26/4/2007

Rughe, fenomeni di elastosi solare, degradazione di macromolecole della matrice, aumentato rischio di sviluppare tumori epiteliali per mutazione diretta del DNA: sono alcuni dei danni alla pelle derivanti dalla continua esposizione al sole in giovane età.

Topi privi di peli (SKH-1) esposti cronicamente a raggi UVB rappresentano un modello animale importante per studiare l'associazione tra raggi UVB ed insorgenza di patologie a livello dell'epidermide e del derma. Uno studio pubblicato sul numero di Aprile della rivista British Journal of Dermatology riporta che applicando caffeina per via topica sulla pelle di topi privi di peli si possono ridurre i danni da esposizione cronica a radiazione UVB e, nello stesso tempo, aumentare l'eliminazione per di cheratinociti danneggiati nel loro DNA dopo UVB (1).

Per valutare gli effetti della caffeina dopo un trattamento prolungato con UVB, 21 topi furono divisi

in quattro gruppi: gruppo 1 di controllo, (6 topi trattati solo con acetone) , gruppo 2 (5 topi trattati con caffeina in acetone senza UVB), gruppo 3 (5 topi trattati con UVB + acetone), gruppo 4 (5 topi trattati con UV + caffeina in acetone). 48 h dopo l'ultimo trattamento 4 osservatori indipendenti valutarono i danni visibili sulla pelle dei topi, inoltre campioni di pelle furono prelevati dal dorso degli animali e sottoposti ad analisi istologica. I danni visibili risultavano notevolmente aumentati nei topi trattati con UVB + acetone rispetto ai topi di controllo non trattati con UVB, mentre risultavano diminuiti nei topi trattati con UVB + caffeina rispetto a quelli trattati con UVB + acetone.

Quanto alle modificazioni istologiche, differenze non significative furono osservate nei gruppi UVB + acetone e UVB + caffeina rispetto ai gruppi non trattati con UVB. Rilevante è invece risultato il livello di apoptosi nel gruppo trattato con UVB + caffeina: il numero di cheratinociti soggetti ad apoptosi era raddoppiato dopo 6 ore dal trattamento. Questo suggerisce che i cheratinociti con DNA danneggiato dagli UVB vengono eliminati in maniera selettiva dall'applicazione topica di caffeina. La proteina bersaglio della caffeina sarebbe ATR, una chinasi proteica coinvolta nella rilevazione di stress tra i quali i danni al DNA da UVB. Un effetto inibitorio della caffeina, somministrata per via orale e per via topica, sullo sviluppo di tumori della pelle nell'uomo, sia maligni che non maligni, era stata già dimostrata in alcuni studi precedenti (2, 3).

Attualmente la caffeina viene usata in molte creme cosmetiche, ad esempio creme anti-cellulite: i risultati che emergono da differenti studi suggeriscono un possibile uso della caffeina per via topica come fattore di protezione dai danni derivanti da eccessiva esposizione ai raggi solari, non ultimo l'aumentato rischio di carcinoma squamo-cellulare.

1. Koo S-W, Hirakawa S, Fujii S et al. Protection from photodamage by topical application of caffeine after ultraviolet irradiation. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):957-64
2. Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G et al. Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis.* 2007;28:199-206
3. [Lu Y-P, Lou Y-R, Xie J-G et al. Topical applications of caffeine or \(-\)-epigallocatechin gallate \(EGCG\) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:12455-60.](#)

Trapianto di cellule staminali geneticamente modificate.

Publicata il 27/6/2007

Trapianto di cellule staminali geneticamente modificate per curare malattie genetiche della pelle: luci e ombre.

Le cellule staminali sono cellule, presenti in nicchie specializzate di vari tessuti adulti, in grado di auto-rinnovarsi e differenziarsi in linee cellulari corrispondenti ai tessuti di origine. La loro

funzione essenziale è quella di sostenere l'omeostasi cellulare e rigenerare i tessuti danneggiati (1).

Nell'epidermide umana le cellule staminali (circa il 10% delle cellule nello strato basale) sono aderenti alla lamina basale e sono in grado di rigenerarsi per divisione e dare origine ad una progenie differenziata. Le cellule staminali dell'epidermide interfollicolare e dei follicoli piliferi contribuiscono a mantenere l'equilibrio cellulare dell'epidermide sostituendo continuamente le cellule che man mano si differenziano e si spostano verso l'esterno della pelle.

I cheratinociti umani vengono da tempo coltivati in vitro sia per comprenderne meglio le caratteristiche biologiche che per test di tossicità in vitro. Strati di cheratinociti, coltivati a partire da piccole biopsie, sono da oltre 20 anni usati utilmente in autotrapianti in caso di gravi ustioni o ferite cutanee assicurando il mantenimento dell'epidermide rigenerata.

In base al comportamento dei cloni da essi derivati, i cheratinociti umani in coltura sono stati divisi in tre gruppi. Se non si formano cloni secondari o tutte le cellule dei cloni sono differenziate siamo in presenza di un paraclone. Se da 0% a 5% dei cloni differenziano completamente allora si parla di oloclone. I merocloni invece sono cloni dalle caratteristiche intermedie. Gli olocloni, considerati equivalenti alle cellule staminali epiteliali, svolgono un ruolo cruciale nella rigenerazione degli epiteli e nella terapia genica mediata da cheratinociti (2, 3).

Un esempio di applicazione della terapia genica ad una specifica malattia genetica della pelle è descritto in un articolo pubblicato dalla rivista Nature Medicine nel numero di Dicembre del 2006. Un paziente affetto da Epidermolisi Giunzionale Bollosa (JEB), una malattia genetica dell'epitelio caratterizzata da fragilità epiteliale e formazione di vesciche in seguito a traumi anche lievi e che spesso porta alla morte entro il primo anno di età, è stato sottoposto a 9 trapianti di cute in altrettante regioni delle gambe.

La Epidermolisi Giunzionale Bollosa è una rara malattia genetica dovuta a mutazioni nei geni che codificano le tre subunità della laminina 5, una proteina costituita da tre subunità ($\alpha 3$, $\beta 3$ e $\gamma 2$) che svolge un ruolo fondamentale nell'adesione tra derma ed epidermide. Nel caso descritto il paziente, un uomo di 36 anni affetto da una forma non letale di JEB, era un doppio eterozigote portatore di un allele nullo e di una singola mutazione puntiforme nel gene LAMB3, codificante per la proteina LAM5- $\beta 3$. Cellule staminali in grado di dare origine ad "olocloni" furono isolate solo da biopsie nelle palme delle mani. I cheratinociti primari furono trasdotti mediante un di espressione retrovirale che esprimeva il gene LAMB3 normale. Circa il 100% delle cellule in grado di dare cloni esprimevano la proteina corretta.

Mediante diatermochirurgia, l'epidermide alterata fu rimossa in zone selezionate delle gambe del paziente e sostituita con strati di epitelio geneticamente modificati e coltivati in vitro. La rigenerazione dell'epidermide era completa otto giorni dopo l'intervento e l'aspetto della pelle si manteneva normale ad oltre un anno dall'intervento. Data la relativa facilità dell'intervento chirurgico, condotto in anestesia locale, gli autoriconitano di sostituire l'intera epidermide del paziente entro i prossimi 2-3 anni.

Le varie forme di epidermolisi bollosa interessano circa 500.000 persone nel mondo: questo primo

intervento potrebbe aprire la strada ad una possibilità di trattamento per queste gravi patologie cutanee.

Queste le luci ma non mancano le zone di ombra:

- problemi di sicurezza associati all'uso di vettori retrovirali nella terapia genica e dovuti alla possibilità di un loro inserimento casuale nel genoma cellulare con eventuale attivazione oncogenica;
- problemi immunologici correlati all'introduzione nell'organismo di una proteina "corretta" al posto della forma "alterata" e che potrebbe non essere riconosciuta dal sistema immunitario del paziente;
- i pazienti potenzialmente idonei a questo tipo di trattamento sono pochissimi. In una coorte di 145 pazienti con Epidermolisi Giunzionale Bollosa solo 45 hanno mutazione del gene LAM5-beta3 e solo 4 di questi rispondono pienamente ai criteri diagnostici di questo studio clinico (4, 5)

1. Blanpain C, Horsley V, and Fuchs E. Epithelial stem cells: turning over new leaves. *Cell*. 2007;128:445-58.
2. Papini S, Cecchetti D, Campani D et al. Isolation and clonal analysis of human epidermal keratinocyte stem cells in long-term culture. *Stem Cells*. 2003;21:481-94.
3. Ferrari S, Pellegrini G, Mavilio F et al. gene therapy approaches for epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol*. 2005;23:430-6.
4. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006;12:1397-402.
5. Featherstone C and Uitto J. Ex vivo gene therapy cures a blistering skin disease. *Trends Mol Med*. 2007;13:219-22

Farmaci biologici e loro uso nel trattamento della psoriasi

Publicata il 23/7/2007

Con il termine di farmaci biologici vengono indicati dei farmaci ottenuti in cellule viventi utilizzando tecniche di ingegneria genetica.

I suffissi utilizzati indicano il tipo di farmaco: -mab, in caso di anticorpi monoclonali, -ximab, in caso di anticorpi monoclonali chimerici topo-uomo, -zumab, in caso di anticorpi monoclonali umanizzati, in cui la componente murina è inferiore al 10%, -umab, in caso di anticorpi interamente umani e -cept, in caso di proteine di fusione anticorpo-recettore che si comportano come immunoglobuline (1).

I farmaci biologici attualmente approvati (o per i quali si prevede un possibile uso in futuro) per il trattamento della psoriasi agiscono su molecole o cellule implicate nell'infiammazione o nella reazione immunitaria e possono essere divisi attualmente in 2 gruppi:

- 1) Il gruppo dei farmaci anti-TNF- α include Infliximab, Etanercept e Adalimumab.
- 2) Il gruppo degli agenti inibitori delle cellule T include Efalizumab e Alefacept.

Nuovi gruppi (ad esempio, inibitori della IL12 e 23, saranno disponibili con probabilità nel prossimo futuro).

Agenti anti-TNF

Il TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) è una citochina proinfiammatoria che, per il ruolo svolto nella risposta immunitaria innata e nell'inflammatione cutanea, risulta uno dei bersagli principali delle terapie anti-inflammatorie.

Infliximab: anticorpo monoclonale chimerico diretto contro TNF- α . E' una proteina di fusione uomo-topo, formata da una regione costante umana e da una regione variabile di topo dell'immunoglobulina G (IgG). La sua alta affinità di legame per il TNF- α , solubile e legato alla membrana, ne inibisce l'attività infiammatoria. Viene in genere somministrato per via intravenosa.

Originariamente sviluppato per artrite reumatoide e morbo di Crohn, viene attualmente usato anche nel trattamento della psoriasi ed in altre malattie dermatologiche.

Comuni effetti collaterali associati alla terapia con Infliximab sono mal di testa, diarrea, rash cutanei e complicazioni alle vie respiratorie superiori.

Etanercept: recettore di TNF completamente umano, ottenuto dalla fusione di due catene extracellulari del recettore p75 di TNF alla regione fc di IgG1. Etanercept lega TNF- α e TNF- β impedendo loro di legarsi ai recettori di superficie cellulare. Viene somministrato per via sottocutanea. Approvato inizialmente per il trattamento dell'artrite reumatoide, Etanercept è usato nel trattamento di psoriasi ed altre malattie dermatologiche. Gli effetti collaterali più comuni includono reazioni al sito di iniezione, mal di testa, complicazioni gastrointestinali e alle vie respiratorie superiori.

Adalimumab: è un monoclonale umano specifico per TNF- α . Il legame di Adalimumab a TNF- α ne determina inibizione e ne riduce l'attività infiammatoria. Approvato per l'artrite reumatoide. Effetti collaterali comuni sono reazioni al sito di iniezione, eritema, dolore, gonfiore in circa il 20% dei pazienti.

Gravi eventi avversi segnalati in pazienti trattati con agenti anti TNF- α includono casi di malattia demielinizzante, infezioni di vario genere e tubercolosi in particolare, tumori come i linfomi, insufficienza cardiaca, lupus indotto da farmaci ed altro.

Agenti inibitori di T-cell

Le cellule T, particolari linfociti che acquisiscono le loro competenze immunologiche nel timo, determinano la risposta immunitaria mediata da cellule e regolano la risposta immunitaria umorale.

Efalizumab: anticorpo monoclonale umanizzato contro la molecola CD11a, una subunità dell'antigene LFA-1, molecola di superficie importante nell'attivazione e migrazione delle cellule T nella pelle e nella funzione citotossica delle cellule T. Il legame di questo farmaco a CD11a blocca l'interazione tra LFA-1 e la molecola di adesione intercellulare 1 (ICAM-1), partner molecolare per l'adesione. Il blocco è reversibile e non determina diminuzione delle cellule T. Il farmaco viene somministrato per iniezione sottocutanea.

Gli eventi avversi più frequenti includono mal di testa, infezione non specifica, nausea, raffreddore, dolore e febbre. L'interruzione della terapia determina recidiva della psoriasi. Sono stati segnalati anche casi di trombocitopenia.

Alefacept: proteina umana di fusione che combina il primo dominio extracellulare dell'antigene LAF-3 fuso ai domini CH2 e CH3 di IgG1. Alefacept lega sia CD2, espresso sulla superficie di tutte le cellule T, che FcγRIII sulle cellule vicine, innescando apoptosi delle cellule T della memoria che esprimono alti livelli di CD2, senza far diminuire il numero di cellule T naive.

Alefacept è indicato per il trattamento di psoriasi a placche cronica moderata-grave in adulti candidati a terapia sistemica o fototerapia. Il farmaco non è disponibile nell'Unione Europea.

Viene somministrato per via intramuscolare. Gli eventi avversi più frequenti comprendono mal di testa, faringite, rinite, prurito, raffreddore e sindrome influenzale. Gli effetti della terapia sembrano persistere per un certo tempo dopo la fine del trattamento (2,3).

Attualmente in Italia solo Efalizumab, Etanercept ed Infliximab sono approvati per uso nel trattamento della psoriasi all'interno di uno specifico studio ([Psocare](#)). Il progetto origina dal riconoscimento dei limiti di conoscenza dei farmaci in questione ed ha lo scopo di migliorare le conoscenze sull'efficacia a medio-lungo termine, rispetto a terapie sistemiche "convenzionali", e definire il profilo di sicurezza soprattutto in relazione ad eventi avversi infrequenti o rari (4).

1. http://www.psoriasisguide.com/psus_treat/immunobiologics/biologic_drugs.html
2. http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/ASIM_Master_5_4_p195_206.pdf
3. Sauder DN. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. J Cutan Med Surg. 2004;8 Suppl 3:3-12. Review
4. [Naldi L. Etanercept nella psoriasi. Informazioni sui Farmaci, 2002, n. 3.](#)

Pericoli da un tatuaggio?

Pubblicata il 13/7/2007

Il pericolo di reazioni di ipersensibilità di tipo IV dopo applicazione di un tatuaggio temporaneo è stato segnalato in articoli apparsi recentemente su varie riviste scientifiche.

Se digitiamo i termini dermatitis e temporary tattoos in PubMed ritroviamo un gran numero di segnalazioni di reazioni cutanee correlate alla pratica dei tatuaggi all'henné e molte riguardano bambini.

In un caso, ad esempio, un bambino di 6 anni sviluppava una eruzione cutanea eritematosa, papulovesicolare, che riproduceva esattamente i contorni di un tatuaggio fatto 10 giorni prima, durante una vacanza al mare. Dopo applicazione di una pomata curativa, nella zona del tatuaggio persisteva una residua ipopigmentazione post-infiammatoria. Il pigmento usato per il tatuaggio temporaneo avrebbe dovuto contenere solo innocuo "henné di colore nero", e teoricamente non avrebbe dovuto avere effetti dannosi, invece... (1).

L'henné è una polvere verde estratta dalle foglie delle piante Lawsonia inermis o Lawsonia alba, un arbusto che cresce in India, Nord Africa e Sri Lanka, utilizzata dalle popolazioni locali per decorare il corpo in occasioni particolari o per colorare i capelli. L'ingrediente attivo è il lawsone o 2-idrossi-1,4-naftochinone.

In genere l'henné puro non determina reazioni allergiche e può essere associato ad altre sostanze, ad esempio foglie di the, carbone e nerofumo, olio di limone ed eucalipto. Ma al pigmento, che da solo viene usato tranquillamente nelle tinture per capelli e nei tatuaggi temporanei, possono essere aggiunte altre sostanze più dannose. Una di queste è la parafenilendiammina (PPD) che permette di avere una più rapida fissazione del colore ed una colorazione finale più scura e brillante.

E' proprio la PPD la sostanza colpevole delle reazioni segnalate. La PPD è una diammina poco tossica ma fortemente allergica, in grado di determinare dermatite da contatto soprattutto nella categoria professionale dei parrucchieri (l'incidenza di dermatiti da contatto in questo gruppo sarebbe del 24%). La presenza di PPD è approvata dalla FDA per uso umano solo come colorante per capelli mentre in USA è proibito il suo uso come prodotto per la pelle. Così in Canada, mentre in Europa la concentrazione ammessa nei coloranti per capelli è inferiore al 6%. L'Australia richiede un avviso di pericolosità per concentrazioni superiori al 5%. Ma la maggior parte delle nazioni non ha un regolamento circa l'applicazione di PPD sulla pelle. (1)

L'aumento della pratica dei tatuaggi temporanei eseguiti sulle spiagge da operatori "di strada", che molto spesso usano coloranti all'henné addizionati di sostanze potenzialmente allergeniche, rappresenta quindi un fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni cutanee, la cui pericolosità non deve essere sottovalutata.

Sonnen D. Type IV hypersensitivity reaction to a temporary tattoo. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2007; 20:36-8.

1. [Sonnen D. Type IV hypersensitivity reaction to a temporary tattoo. Proc \(Bayl Univ Med Cent\). 2007; 20:36-8.](#)

Fibrosi Sistemica Nefrogenica : un enigma risolto?

Pubblicata il 9/7/2007

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NFS), detta anche Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (NFD) è stata segnalata per la prima volta nel 1997. Si tratta di un disordine dermatologico, relativamente nuovo, osservato solo in pazienti con malattia renale avanzata e sulla cui origine sono state elaborate varie teorie. Si manifesta con la comparsa di larghe aree di indurimento della pelle, con placche leggermente in rilievo, papule singole o confluenti. La pelle diventa dura tanto da impedire, con il tempo, i normali movimenti.

La colorazione della pelle può essere alterata, la biopsia mostra un aumento del numero di fibroblasti, una alterazione della normale distribuzione dei fasci di collagene nel derma ed un aumentato deposito di mucina. I primi pazienti con sintomi di NFS erano tutti sottoposti a dialisi per insufficienza renale indotta da varie malattie. Successivamente sono stati segnalati anche casi di pazienti mai sottoposti a dialisi (1,2). All'inizio furono osservati solo casi con sintomi cutanei ma, all'aumentare delle segnalazioni, sono stati descritti casi di coinvolgimento sistemico, anche grave, con fibrosi e calcificazione estesa ad organi interni (3).

L'origine della malattia è in effetti una sorta di mistero: la malattia è stata associata a difetti della coagulazione, recenti interventi chirurgici vascolari o presenza di anticorpi antifosfolipidi.

Nel 2006 è stata avanzata l'ipotesi di una associazione con elevati dosaggi di eritropoietina, un farmaco usato per il trattamento dell'anemia in pazienti in dialisi o predialisi. I dati clinici, di laboratorio e quelli correlati all'uso di eritropoietina di 22 pazienti, dei quali 21 in dialisi, con diagnosi istologicamente dimostrata di NFS, furono comparati a quelli di altri 50 pazienti sottoposti a dialisi. Il dato interessante che emergeva dall'analisi dei dati era che i pazienti con NFS avevano ricevuto eritropoietina ad un dosaggio notevolmente superiore rispetto al gruppo dei pazienti che senza NFS. I segni della malattia comparivano sempre poco tempo dopo il trattamento con eritropoietina ed inoltre l'interruzione del trattamento o una diminuzione del dosaggio determinava in molti casi un miglioramento (4). Una possibile soluzione all'enigma?

Ancora nel 2006 un articolo segnalava alcuni casi di pazienti che sviluppavano NFS circa 2-4 settimane dopo essere stati sottoposti ad angiografia con Risonanza Magnetica (MR), in particolare veniva segnalato l'uso di un agente di contrasto contenente (Gd): su 9 pazienti osservati, 5 si ammalavano di NFS (4). I casi di NFS associati all'uso di agenti di contrasto contenenti Gd e segnalati alla (Food and Drug Administration) erano circa 90 alla fine del 2006 ed oltre 200 ad oggi (5).

Nel 2007 i principali enti di controllo della sicurezza dei farmaci (FDA, Agenzia Danese dei farmaci, AIFA ed EMEA) hanno quindi richiesto l'inserimento di specifiche avvertenze e controindicazioni nel foglietto informativo allegato al farmaco. I mezzi di contrasto contenenti Gd sono "controindicati nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (...), che hanno ricevuto o sono in attesa di un trapianto di fegato e nei bambini < 1 anno di età."

Nella maggior parte dei casi quindi sembra altamente probabile una correlazione causale tra l'uso di Gd ed insorgenza di NFS: ma il mistero più grande rimane quello terapeutico. Ad oggi non esistono farmaci per questa malattia: l'unica possibilità è il trapianto di rene.

1. Cowper SE, Lyndon DS; Bhawan J et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. Am J Dermatopathol. 2001;23:383-93.
2. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2007. Available at <http://www.icnfd.org>. Accessed 02/07/2007
3. Ting WW, Stone MS, Madison KC et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. Arch Dermatol. 2003;139:903 -6.
4. [Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy and high-dose erythropoietin therapy. Ann Intern Med. 2006;145:234-5.](#)
5. Grobner T, Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant. 2006 Oct 11; [Epub ahead of print]

Vitiligine: storia e pregiudizio

Publicata il 24/10/2007

La vitiligine potrebbe non essere considerata una vera malattia: i soggetti colpiti presentano perdita di pigmentazione con comparsa di macchie bianche sulla pelle. Se è vero che si tratta di una condizione benigna, sicuramente non letale e priva di sintomi sistemici, particolarmente evidenti sono invece le conseguenze psicologiche ed emotive nelle persone affette da vitiligine (1).

Il termine deriverebbe dal latino "vitium" nel senso di "macchia, imperfezione" o in alternativa farebbe riferimento all'aspetto bianco e luccicante della carne del vitello (vitellus). Testi indiani ed egiziani risalenti a più di 1500 anni a.C. descrivono già la presenza di macchie depigmentate della pelle. Antichi miti vedici narrano che il dio sole sviluppò la vitiligine appena lo sguardo del figlio Sani (Saturno) si posò su di lui. Una accurata descrizione esiste in una raccolta di preghiere scintoiste giapponesi del 1200 a.C., nel Corano ed in testi buddisti.

In una collezione di scritti egiziani, l'Ebers Papyrus, viene descritta la lebbra distinguendola dalla vitiligine. Nella Bibbia o nella prima descrizione della malattia fatta da Ippocrate non è evidente una distinzione tra lebbra e vitiligine e questo spiegherebbe il persistere nel corso dei secoli di forme di discriminazione a carico dei malati di vitiligine.

In India alcuni testi induisti riportano che l'offesa nei confronti di un maestro religioso (guru droh) in una vita precedente sarebbe punita con la vitiligine in una vita successiva. Il termine "Zara' at" usato nella Bibbia sembra alludere a differenti malattie della pelle e viene tradotto con "macchie bianche": nel corso dei secoli esso è stato associato a malattie diverse quali la lebbra, la psoriasi,

l'alopecia areata e la vitiligine. I primi tentativi di cura vedevano l'uso di piante contenenti psoralene quali *Ammi majus* e *Psoralea coryfolia* che venivano applicate sulle macchie con successiva esposizione alla luce solare.

Nel medioevo la vitiligine era sconosciuta agli europei e confusa con altre malattie cutanee che si manifestavano con depigmentazione. Nel sedicesimo secolo il filologo e medico italiano Mercuriale, oltre che contribuire a definire una etimologia del termine vitiligine, nel suo libro *De Morbus Cutaneis* cercò di descrivere la patogenesi della malattia. Nello stesso tempo cercò di classificare i vari disordini cutanei distinguendo la vitiligine dalla cosiddetta "morfea" (sclerodermia).

Non tutte le società discriminavano gli individui affetti da depigmentazione: ad esempio nel XVII secolo in Corea un testo di medicina, il *Doney Bogam*, descriveva disordini cutanei distinti come vitiligine, tinea versicolor, nevo depigmentato, nevo anemico ed albinismo indicandone anche gli specifici trattamenti. In un ritratto di un alto funzionario del governo erano rappresentate evidenti aree di depigmentazione da vitiligine, sul viso e sul collo.

La prima accurata descrizione di casi di vitiligine è presente in un volume scritto da Claude Nicolas leCat, nel 1765, sulle differenze etniche nella pigmentazione cutanea. Verso la fine del XIX secolo la vitiligine veniva considerata come una distrofia pigmentaria. Fu Moritz Kaposi il primo a descrivere le caratteristiche istopatologiche della vitiligine, osservando la mancanza di granuli di pigmento nella rete cellulare profonda mentre un aumento di pigmentazione era osservato nelle lesioni circostanti.

Si osservava che episodi di stress emotivi o altri fattori traumatici determinavano l'insorgere di fenomeni di vitiligine stabilendo un legame tra disordine cutaneo e sistema nervoso. I trattamenti consigliati al tempo consistevano nell'applicazione di sostanze quali bromuro o ioduro di mercurio, antimonio ed arsenico: scarsi gli effetti sulla malattia. Altri consigliavano miscele differenti di olio di crotontiglio, iodio, sublimato e naftolo per via topica senza risultati terapeutici convincenti.

Dopo aver associato la vitiligine alla presenza di danni a livello dei nervi periferici, studi successivi hanno posto l'accento sulla componente genetica della malattia. La distruzione dei melanociti veniva correlata all'accumulo di metaboliti tossici, precursori o derivati dai melanociti, in seguito ad alterazioni della membrana dei melanociti che, è stato scoperto poi, impedivano la diffusione di tali metaboliti nel citoplasma e nel nucleo. In tempi più recenti la vitiligine è stata associata ad una iperproduzione del pigmento 6BH4 (6R-L-eritro-5,6,7,8 tetraidrobiopterina), componente importante del sistema pigmentario. Inoltre si è osservata una diminuzione nell'assorbimento e nel ciclo della fenilalanina ed una mancanza di catalasi che porta ad accumulo di perossido di idrogeno. Trattamenti derivanti hanno previsto l'uso di pseudocatalasi ed UVB.

Attualmente la vitiligine è inserita nel gruppo delle malattie autoimmuni e le terapie più efficaci includono psoralene con raggi UVA, corticosteroidi per uso topico, e farmaci citotossici topici quali il fluorouracile. Un progresso significativo è derivato dallo sviluppo della UVB a banda stretta e dall'uso del laser ad eccimeri, che, insieme a tecniche chirurgiche di trapianto autologo della pelle, possono indurre una remissione di lunga durata (2, 3).

Il futuro della ricerca clinica non appare dei più rosei: la relativa scarsa frequenza della malattia non sembra favorire l'interesse delle industrie farmaceutiche. Ad oggi sul sito clinicaltrials.gov risultano in corso solo 6 studi clinici sulla vitiligine, mentre una ricerca in PubMed evidenzia circa 49 articoli pubblicati su studi clinici randomizzati. Di vitiligine si è parlato anche nel convegno "Vitiligine: nuove prospettive per i pazienti" organizzato presso l'Istituto Dermatologico S. Gallicano-IRCSS Roma lo scorso 22 Settembre e nel quale pazienti e medici hanno discusso di fototerapia, trapianto autologo di cellule epidermiche, studi genetici, e tecniche di trucco terapeutico o "Camouflage".

Malattia antica che ha accompagnato l'umanità nel corso dei secoli, la vitiligine, è ancora presente tra noi: alcuni dei rimedi utilizzati dai popoli antichi (es. balneoterapia nel fiume Giordano descritta nel Vecchio Testamento o fototerapia con uso concomitante di erbe medicinali) sono stati semplicemente riscoperti nell'età moderna. Da un punto di vista sociale la malattia crea notevole imbarazzo negli individui affetti pur essendo noto da tempo che la malattia non è infettiva. Anche questo è un pregiudizio che in alcune zone del mondo non è stato del tutto superato.

1. Naldi L, DePase A. Vitiligine. It is not all black and white: some reflections on clinical research *Kosmet. Med.* 2005; 26(1): 20-22
2. Millington GWM and Levell NJ. Vitiligine: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatology* 2007; 46: 990-995
3. Kopera D. Historical aspects and definition of vitiligine. *Clin Dermatol* 1997; 15: 841-843

Cheratinociti, sistema endocannabinoide e dermatite da contatto

Pubblicata il 16/10/2007

Un recente studio pubblicato dalla rivista *Science* suggerisce che l'attivazione del sistema endocannabinoide sarebbe in grado di attenuare la risposta allergica da contatto

La dermatite allergica da contatto è una delle cause più importanti di malattie professionali. Nasce da una perdita della tolleranza immunologica verso piccole molecole allergeniche o apteni che attraversano l'epidermide e, catturate dalle cellule dendritiche della pelle, sono esposte ai linfociti T antigene-specifici. Dopo ripetuto contatto con l'allergene, l'organismo reagisce con una risposta infiammatoria mediante reclutamento di cellule T effettrici e successiva produzione di chemochine e citochine.

Gli endocannabinoidi sono derivati di acidi grassi polinsaturi a catena lunga ritrovati in numerosi tessuti umani. I principali endocannabinoidi descritti, l'anandamide (N-arachidonylethanolamine, AEA) e il 2-AG (2-arachidonoylglycerol), si legano a recettori specifici del cervello (CB1) e periferici (CB2) svolgendo numerosi ruoli a livello del sistema nervoso centrale e nei tessuti periferici. L'anandamide, ad esempio, regola il sistema cardiovascolare ed immunitario, ha attività

antinfiammatoria ed inibisce la proliferazione di cellule tumorali umane. L'insieme di recettori e ligandi cannabinoidi rappresenta il sistema endocannabinoide.

A livello dei cheratinociti umani sono presenti entrambi i recettori cannabinoidi e sono espressi enzimi coinvolti nella sintesi e degradazione degli endocannabinoidi. I recettori sono attivati anche dal cannabinoide esogeno delta-9-tetraidrocannabinolo (D9-THC), il composto psicoattivo di hashish e marijuana (1).

Un recente studio pubblicato dalla rivista [Science](#) mostra che topi privi di entrambi i recettori CB1 e CB2 sviluppano una forte reazione allergica dopo inserimento di targhette di nichel a livello delle orecchie. Se trattati con il 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB), una sostanza fortemente allergenica, i topi senza recettori mostrano un marcato aumento delle risposte allergiche rispetto ai topi normali.

Somministrando specifici antagonisti dei recettori, SR141716A (rimonabant) per CB1 e SR144528 per CB2, a topi normali ed inducendo ipersensibilità cutanea da contatto si osserva che il rigonfiamento delle orecchie aumenta rispetto ai controlli non trattati, dimostrando il coinvolgimento di entrambi i recettori nella reazione allergica.

Ancora, dopo trattamento con DNFB i livelli di 2-AG e di AEA aumentano sia in topi normali che knock-out. I recettori invece si esprimono in maniera differente: il livello di espressione del recettore CB1 diminuisce mentre aumentano i livelli sia del recettore CB2 che della corrispondente proteina.

L'attivazione del sistema endocannabinoide sembra in grado di deprimere la risposta allergica da contatto: gli autori hanno provato quindi a somministrare un cannabinoide esogeno quale D9-THC a topi normali dopo induzione di una risposta cutanea da contatto, osservando un notevole ridimensionamento del rigonfiamento allergico. L'effetto terapeutico è presente sia dopo iniezione che dopo applicazione topica del D9-THC.

In un altro esperimento gli autori hanno analizzato la reazione allergica in topi privi dell'enzima FAAH (idrolisi delle amidi degli acidi grassi) che hanno livelli più elevati di anandamide: dopo il trattamento con DNFB la risposta allergica diminuiva rispetto ai topi normali. Inibitori delle FAAH potrebbero rappresentare un potenziale approccio terapeutico per l'infiammazione.

Una analisi microarray su RNA isolati da orecchie di topi knock-out e normali, dopo trattamento con DNFB, e da orecchie, non trattate, di topi controllo ha permesso di individuare, tra i geni espressi in maniera differenziale, un set di geni correlati al sistema immunitario: in particolare un gran numero di mRNA per ligandi e recettori di chemochine C-C e C-X-C nel gruppo dei geni sovra-espressi. L'unica chemochina sovra-espressa nel topo knock-out è MCP-2/CCL8, un membro della famiglia MCP, una proteina che svolge un ruolo importante nel reclutamento di macrofagi, linfociti attivati e mastociti nei siti dell'infiammazione. Il sistema endocannabinoide regolerebbe l'infiammazione allergica utilizzando il sistema delle chemochine (2).

Gli autori suggeriscono un uso terapeutico di agonisti dei recettori CB o di inibitori delle FAAH per via topica per attenuare la risposta allergica nella ipersensibilità cutanea da contatto. In un

commento all'articolo viene comunque fatto notare che il trattamento con cannabinoidi non è stato in grado di inibire completamente la risposta allergica nella pur sottile pelle delle orecchie dei topi (3).

1. [Maccarrone M, Di Rienzo M, Battista N et al. The endocannabinoid system in human keratinocytes. Evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB1 receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activation protein-1, and transglutaminase. J Biol Chem. 2003;278\(36\):33896-903.](#)
2. Karsak M, Gaffal E, Date R et al. Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. Science. 2007;316(5830):1494-7.
3. Dahl MV. Hashing Out Allergic Contact Dermatitis ” Another Medical Use for Marijuana? Journal Watch Dermatology June 22, 2007.

Caspasi-14: una proteina per difendere la pelle dai danni da UVB e dalla disidratazione

Pubblicata il 8/10/2007

Uno studio pubblicato online su [Nature Cell Biology](#), il 21 Maggio 2007, evidenzia il ruolo di caspasi-14 nel proteggere la pelle dai danni da raggi UVB e da perdita di acqua.

Le caspasi appartengono ad una famiglia conservata di proteasi (Cysteiny ASPartate proteinASES) che regolano l'apoptosi (caspasi umane -2,-3,-6,-7,-8,-9) e l'infiammazione (caspasi umane -1,-4,-5).

Di tutte le caspasi note, caspasi-14, l'ultima ad essere identificata, si è dimostrata sfuggente anche nella definizione precisa di una sua funzione (1). Caspasi-14 è una proteina che si esprime solo negli strati soprabasali dell'epidermide e follicoli piliferi.

Uno studio pubblicato online dalla rivista Nature Cell Biology, il 21 Maggio 2007, evidenzia il ruolo di caspasi-14 nel proteggere la pelle dai danni da raggi UVB e da perdita di acqua (2). Per studiare il ruolo specifico della proteina sono stati generati topi caspasi-14 *-/-*, cioè topi incapaci di sintetizzare la proteina. La perdita della proteina non determinava rilevanti anomalie istologiche nei topi che risultavano anche fertili e con una durata della vita comparabile a quella dei topi normali. La pelle risultava però più lucida e lichenificata, con profonde rughe sulla cute. Confrontando i differenti strati dell'epidermide non si evidenziavano notevoli alterazioni anche se, osservando lo strato corneo al microscopio a scansione, si notava la presenza di scaglie più ampie rispetto ai topi normali: caspasi-14 sarebbe coinvolta nel processo di desquamazione.

L'analisi al microscopio elettronico evidenziava poi una maggiore quantità di granuli F di cheratoialina nello strato di transizione dell'epidermide di topi caspasi 14 *-/-* rispetto ai topi wild type.

I granuli-F sono depositi di profilagrina, una importante proteina ricca di istidina che, durante il differenziamento terminale dei cheratinociti, viene digerita da uno specifico enzima per dare unità di filagrina matura, importanti per la formazione dei fasci di macrofibrille di cheratina e quindi nella formazione della barriera epidermica. In seguito, questi monomeri sono degradati ad aminoacidi liberi che contribuiscono ai cosiddetti fattori di idratazione naturali, importanti per mantenere idratata la pelle.

Finora la proteasi responsabile del passaggio da profilagrina a monomeri di filagrina era sconosciuta. Il lavoro fornisce indicazioni a favore di un ruolo di caspasi-14 nella formazione dei monomeri di filagrina e quindi nella corretta maturazione dello strato corneificato dell'epidermide. Nei topi knockout per caspasi-14 una alterata degradazione della profilagrina porta ad un accumulo di frammenti di 15-25K di filagrina sei volte maggiore rispetto agli attesi frammenti di circa 32K di filagrina.

La funzionalità della barriera epidermica dipende dalla formazione dello strato corneo, dalla corretta elaborazione della filagrina e dall'attivazione della caspasi-14.

Nei topi caspasi-14^{-/-} la formazione della barriera epidermica era completa come quella dei topi normali. Eppure, misurando la perdita di acqua attraverso l'epidermide e l'idratazione, si evidenziava un livello di idratazione dell'epidermide minore del 20%: il minor grado di idratazione sarebbe dovuto proprio alla degradazione incompleta dei monomeri di filagrina.

Inoltre era alterata la funzione protettiva nei confronti dei raggi UVB. La pelle di topi caspasi-14^{-/-} irradiati con 250 mJ cm⁻² di UVB veniva danneggiata in misura maggiore rispetto ai topi normali e presentava un forte rigonfiamento cellulare negli strati spinoso e granuloso se esposta a 750 mJ cm⁻² di UVB. Si osservavano anche numerose cellule da scottatura con tipici marcatori apoptotici. L'assenza di caspasi-14 altera la biochimica della formazione dello strato corneo durante il differenziamento terminale dei cheratinociti, riducendo la capacità della barriera di proteggere la pelle dai danni da UVB e dalla perdita di acqua.

Mutazioni con perdita di funzione nel gene della profilagrina sembrano causare malattie cutanee quali l'ittiosi volgare o predisporre alla dermatite atopica o a reazioni asmatiche.

Il modello di topo caspasi-14^{-/-} può essere utile nello studio dei meccanismi di idratazione dello strato corneo e di fotoprotezione contro l'irradiazione da UVB: una migliore conoscenza delle molecole coinvolte nei processi di formazione dello strato corneo della pelle potrebbe favorire l'identificazione di nuovi trattamenti contro danni dovuti ai raggi UVB o contro l'invecchiamento cutaneo.

1. Denecker G, Hoste E, Gilbert B et al. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss. *Nat Cell Biol.* 2007;9:666-74.
2. Nicotera P and Melino G. Caspase-14 and epidermis maturation. *Nat Cell Biol.* 2007;9:621-622.

Dieta e cancro della pelle: uno studio prospettico

Publicata il 1/10/2007

L'incidenza del cutaneo squamocellulare (SCC) e del carcinoma basocellulare (BCC) risulta in aumento negli ultimi anni non solo tra le persone più anziane ma anche tra i giovani (1)...

... solo negli Stati Uniti sono più di un milione i casi registrati ogni anno. L'eccessiva esposizione solare è tra le cause principali di cancro della pelle. Finora numerosi studi condotti negli animali hanno dimostrato l'influenza della dieta soprattutto in riferimento alla capacità di vari antiossidanti (luteina, vitamina E, selenio, da soli o in combinazione) di proteggere la pelle dai danni ossidativi. Inoltre l'aggiunta alla dieta di acidi grassi n-3 (contenuti principalmente nel pesce) riduce la risposta infiammatoria dopo esposizione a raggi UVB in topi rispetto ad una quantità equivalente di acidi grassi n-6 (contenuti soprattutto negli oli vegetali e nella carne).

Nell'uomo esistono evidenze di una associazione positiva tra utilizzo di grassi nella dieta e rischio di sviluppare tumori della pelle (2). Vari studi hanno valutato l'importanza di singoli tipi di nutrienti ma raramente è stata fatta una analisi degli effetti della combinazione dei nutrienti normalmente presenti negli alimenti consumati.

Uno studio pubblicato nel numero di Maggio della rivista [Am. J. Clinical Nutrition](#) cerca di valutare, sulla base di uno studio prospettico condotto in Australia, l'associazione tra modelli nutrizionali empiricamente determinati ed il rischio di SCC e BCC (3).

Lo studio descritto durato 11 anni, dal 1992 al 2002, rientra nel Nambour Skin Cancer Prevention Trial, uno studio iniziato nel 1986 ed ancora in corso nella comunità di Nambour (Queensland, Australia) sull'efficacia del consumo giornaliero di tavolette di b-carotene e dell'applicazione di creme solari nella prevenzione del cancro della pelle. Su 2095 residenti (età 20-69 anni) selezionati a caso, 1447 hanno completato un questionario sulla frequenza alimentare (FFQ) ed altri sul tipo di pelle, esposizione al sole ed altre caratteristiche personali: l'analisi finale è stata condotta su 1360 individui. 129 alimenti singoli sono stati associati, secondo il contenuto nutritivo, a formare 38 gruppi alimentari. Due modelli alimentari principali emergevano dallo studio: il regime carne/grassi ad alto consumo di carne rossa, cibi elaborati, grassi, merendine, bevande dolci, prodotti ad alto contenuto di grassi ed il regime alimentare vegetali/frutta caratterizzato da elevato consumo di vegetali, frutta, cereali integrali, pesce e prodotti a basso contenuto di grassi.

Durante gli 11 anni considerati sono stati diagnosticati 664 carcinomi basocellulare in 267 partecipanti e 235 carcinomi squamocellulari in 127 partecipanti.

I partecipanti allo studio con elevato consumo di carne e grassi risultavano in maggioranza uomini, di età inferiore a 50 anni, fumatori, che lavoravano soprattutto all'esterno e con minore incidenza di precedenti tumori della pelle. I partecipanti che consumavano vegetali e frutta erano con maggiore probabilità donne, di età superiore a 50 anni, livello educativo elevato, che svolgevano lavori professionali. Questo gruppo presentava un maggior numero di precedenti tumori della pelle.

Il modello alimentare con elevato consumo di carne/grassi non risultava associato a rischio di BCC mentre, dopo aggiustamento dei dati per colore della pelle, fattori di esposizione solare, ed altri possibili fattori di rischio, era alto il rischio relativo di tumori SCC (RR 1.83). E' importante sottolineare che nei partecipanti con una precedente storia di tumore cutaneo e modello alimentare carne/grassi il rischio di sviluppare cancro squamocellulare della pelle era più alto di quasi tre volte (RR 3.77).

Il modello alimentare con elevato consumo di vegetali/frutta non era associato in nessun modo a rischio di BCC o SCC, invece il rischio di sviluppare tumore cutaneo SCC diminuiva del 54%. Non veniva rivelata invece alcuna correlazione tra regime alimentare seguito e sviluppo di carcinoma BCC.

Gli autori riportano che il consumo di vegetali a foglia verde (spinaci, biette, cipollotti, lattuga) ad alto contenuto di antiossidanti, vitamine, minerali ed altre sostanze bioattive (polifenoli) potrebbe essere alla base degli effetti protettivi della dieta vegetali/frutta in persone che in passato avevano sviluppato della pelle.

1. Christensen LJ, Borrowman TA, Vachon CM et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinoma in a population younger than 40 years JAMA, 2005; 294:681-690.
2. Black HS, Thomby JI, Wolf JEI et al. Evidence that a low-fat diet reduces the occurrence of non-melanoma skin cancer. Int J Cancer. 1995;62:165-9.
3. Ibiebele TI, van der Pols JC, Hughes MC et al. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study Am. J. Clinical Nutrition, 2007; 85: 1401-1408

Superfici biologiche da imitare: dalla pelle di alcuni animali l'ispirazione per nuovi adesivi

Publicata il 19/11/2007

Meccanismi di adesione utilizzati da animali scalatori ispirano materiali adesivi progettati per differenti compiti.

Le proprietà di alcune superfici biologiche hanno ispirato nuove soluzioni nel campo della Scienza dei Materiali. Ad esempio, il Velcro è stato sviluppato studiando il modo in cui i semi di bardana si attaccano ai vestiti quando si passeggia in campagna. Materiali auto-pulenti sono stati sviluppati sulla base del cosiddetto "effetto Lotus" cioè il modo in cui le gocce d'acqua scivolano sulla superficie idrofoba delle foglie, portando via particelle di sporco (1).

Sul numero del 12 ottobre di [Science](#) alcuni studiosi indiani, prendendo spunto dalla complessa struttura dell'area posta sotto la superficie dei cuscinetti adesivi lisci delle rane arboree e di insetti quali cavallette e formiche mostrano che è possibile aumentare la forza adesiva fino a 30 volte

creando speciali strutture simili a tasche piene di aria o fluidi (2).

Gli animali arrampicatori riescono a fare cose incredibili per noi esseri umani. Ad esempio un gecko, anche di grandi dimensioni, può correre sul soffitto velocemente senza cadere; una rana arborea, saltando da un ramo all'altro di un albero, non cade a patto che un singolo cuscinetto delle dita rimanga a contatto con l'albero; le formiche possono trasportare 100 volte il loro peso mentre camminano su e giù.

I meccanismi di adesione delle zampe alle superfici sono reversibili: i gechi possono camminare a più di 10 passi al secondo ed il distacco avviene senza sforzo. I cuscinetti adesivi animali hanno proprietà auto-pulenti e, nel caso dei gechi, si attaccano solo se necessario. Siamo molto lontani dalle proprietà del semplice nastro adesivo creato dall'uomo. In seguito a contatto e leggera pressione il nastro adesivo aderisce abbastanza bene, ma non si stacca facilmente e raramente è riutilizzabile, perché viene facilmente sporcato dal materiale aderente.

Ma gli animali che si arrampicano come fanno a restare incollati? Oltre agli artigli, presenti in molte specie ma assenti nelle rane arboree, due strutture adesive si sono evolute: cuscinetti adesivi provvisti di peli o lisci. I cuscinetti delle dita dei gechi e di altre lucertole sono ricoperti da milioni di sottili peli che utilizzano forze di adesione intermolecolari per aderire al substrato. Al contrario, i cuscinetti adesivi lisci delle rane arboree, salamandre, ed insetti come le formiche secernono un fluido che favorisce l'adesione. Nelle rane arboree la principale forza adesiva appare essere quindi la capillarità, ma nello stesso tempo viscosità e contatto molecolare diretto possono svolgere un ruolo per via del sottile spessore (da 0 a 35 nm) dello strato fluido interposto.

Queste proprietà hanno ispirato gli scienziati in vario modo. Per esempio sono stati costruiti robot in grado di scalare pareti verticali di vetro copiando i cuscinetti pelosi dei gechi. Un'altra struttura biomimetica, un nastro adesivo riutilizzabile in condizioni di umidità e aria secca, combina la microstruttura dei cuscinetti dei gechi con uno strato sottile di polimero sintetico che imita la proteina colla dei mitili. Inoltre sono in produzione pneumatici da automobili con una struttura a nido d'ape che ricorda la superficie dei cuscinetti delle rane arboree.

Gli autori del lavoro su Science hanno generato lamine adesive con microcanali ripieni di aria o di olio ispirandosi alla rete di microcanali presenti sotto la superficie dei cuscinetti adesivi delle rane arboree e dei grilli. Il normale nastro adesivo si stacca quando nello strato adesivo si formano microfratture a partire dal punto di distacco. Quando tutta l'energia è concentrata in una singola frattura, il distacco avviene facilmente, ma se l'adesivo ha una struttura con micro-reticolazione ordinata la forza richiesta per produrre il distacco può triplicare.

Partendo da questa osservazione si è visto che strutture sub-superficiali quali microcanali ripieni di aria e olio sono in grado di bloccare la formazione di fessure con un effetto molto più forte. Tenendo conto di fattori quali spessore dello strato adesivo, diametro del canale, spaziatura tra i canali, e presenza di aria o olio nel canale, l'adesività può essere incrementata anche di 30 volte. In condizioni differenti l'adesivo può agire come un rivestimento a rilascio veloce cosicché il nastro, pur aderendo bene, può essere staccato facilmente. In questo caso l'adesivo rimane elastico e può essere riutilizzato senza alcuna riduzione dell'efficienza adesiva.

1. Barnes WJP Materials science. Biomimetic solutions to sticky problems. Science. 2007 ;318: 203-4.
2. Majumder A, Ghatak A, Sharma A. Microfluidic adhesion induced by subsurface microstructures. Science. 2007;318: 258-61.

Il peptide anti-microbico umano LL-37 coinvolto anche nella patogenesi della psoriasi?

Publicata il 12/11/2007

Eccesso di difesa: un piccolo peptide attiva risposte immunitarie anomale nella psoriasi.

La pelle dei mammiferi dispone di un particolare sistema di difesa, una serie di piccole molecole proteiche in grado di inibire la crescita dei batteri: sono i peptidi anti-microbici distinti soprattutto in catelicidine e difensine. Fanno parte di un ampio gruppo di piccole molecole espresse a livello cutaneo e che sembrano svolgere un importante ruolo nella difesa immunitaria e, probabilmente, nella patogenesi di malattie della pelle.

Nella pelle i peptidi antimicrobici contribuiscono a potenziare la funzione di barriera difensiva della stessa, impedendo eventuali infezioni: in seguito ad una lesione cutanea aumenta la loro produzione da parte dei cheratinociti e la loro deposizione da parte dei leucociti neutrofili. Nella pelle psoriasica sono stati misurati livelli elevati di citochine, chemochine e peptidi antimicrobici, tutte molecole coinvolte anche nell'attivazione e nel richiamo di cellule infiammatorie nelle lesioni cutanee. In particolare sono risultate abbondanti la catelicidina LL-37 (detta anche CAMP per Cathelicidin AntiMicrobial Peptide) e la b-difensina e questo spiegherebbe anche la bassa insorgenza di infezioni secondarie in soggetti con psoriasi (1).

Un articolo pubblicato il 4 ottobre 2007 dalla rivista [Nature](#) suggerisce una funzione nuova per il peptide LL-37 nella psoriasi. Gli autori propongono un modello patogenetico della psoriasi che vede il coinvolgimento di LL-37, di un tipo di cellule presenti nella cute, le cellule plasmacitoidi dendritiche (pDC) e del cosiddetto self-DNA, il DNA rilasciato dalle cellule della pelle morte in seguito ad una lesione cutanea.

Le cellule plasmacitoidi dendritiche sono specializzate nella produzione di Interferoni alfa e beta, sono rotondeggianti con il spostato verso la membrana cellulare ed un abbondante reticolo endoplasmico, da cui il nome "plasmacitoide", mentre l'attributo "dendritico" deriva dalla loro particolare morfologia, simile a cellule dendritiche, quando coltivate in vitro in presenza di IL-3 e CD40 ligando (2).

Queste cellule esprimono una serie di recettori intracellulari del tipo Toll-like, TLR7 e TLR9, che le rendono in grado di discriminare tra acidi nucleici di origine virale o batterica e gli acidi nucleici di origine cellulare, sintetizzando interferoni di tipo I solo in risposta ad attacchi di virus o batteri. Le

pDC normalmente non si attivano in presenza di self-DNA proprio perché i sensori del sono all'interno delle cellule, sulla membrana del cosiddetto endosoma, compartimento intracellulare coinvolto nel fenomeno dell'endocitosi. Studi precedenti avevano evidenziato che le pDC si accumulano precocemente nella pelle psoriasica con conseguente elevata produzione di IFN- α . Inoltre è anche noto che l'evento iniziale della può essere rappresentato da un danno fisico alla pelle, danno che determina morte cellulare con liberazione del DNA cellulare.

Alla ricerca del fattore in grado di collegare danno cutaneo, rilascio di self-DNA ed attivazione delle pDC nella psoriasi, cellule plasmacitoidi dendritiche del sangue periferico sono state stimulate con estratti da pelle psoriasica e sana. Solo gli estratti da pelle psoriasica erano in grado di attivare le pDC. L'analisi spettroscopica mediante ESI-MS (elettrospray-ionization mass spectrometry) degli estratti psoriasici evidenziava due peptidi, rispettivamente di 11,366 Da e 4,493 Da: la psoriasina ed il peptide antimicrobico noto come LL-37. Di questi solo LL-37 era in grado di indurre attivazione di pDC e produzione di IFN- α . Real-time PCR e analisi immunostochimica rivelavano sia una elevata presenza di LL-37 messaggero nelle lesioni psoriasiche che una forte produzione della corrispondente proteina da parte dei cheratinociti psoriasici.

Complessivamente lo studio dimostra che il peptide LL-37 sarebbe in grado di attivare le cellule pDC associandosi a DNA rilasciato nell'ambiente extracellulare da cellule morenti, il self-DNA potrebbe così raggiungere l'endosoma, dove provocherebbe l'attivazione del recettore TLR9, localizzato a livello delle membrane, e la conseguente produzione di IFN- α (3,4). L'anomala sintesi di IFN- α determinerebbe a sua volta l'insorgenza della risposta infiammatoria cronica tipica della psoriasi.

Il peptide LL-37 risulta coinvolto anche in altre malattie cutanee quali lupus eritematoso sistemico, atopica e, recentemente, nella rosacea. Antagonisti del peptide LL-37 potrebbero perciò essere presi in considerazione nella terapia della psoriasi e di altre malattie croniche infiammatorie.

1. Braff MH, Bardan A, Nizet V et al. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides J Invest Dermatol 2005; 125:9-13.
2. Asselin-Paturel C, Trinchieri G. Production of type I interferons: plasmacytoid dendritic cells and beyond J Exp Med. 2005; 202:461-5.
3. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature. 2007;449: 564-9.
4. Baumgarth N, Bevins CL. Autoimmune disease: skin deep but complex. Nature. 2007;449: 551-3.

Rosacea: descritto un nuovo meccanismo patogenetico dell'infiammazione cutanea

Pubblicata il 3/11/2007

Un lavoro pubblicato su *Nature Medicine* identifica due fattori cutanei probabilmente implicati nella patogenesi della rosacea.

Nota anche come “maledizione dei celti”, la rosacea è una alterazione cronica della pelle per la quale non è stata ancora trovata una cura risolutiva. La pelle appare sempre arrossata e con dilatazione dei vasi sanguigni superficiali nella regione centrale del viso (1). Sono descritte almeno 4 varianti di rosacea: eritemato-teleangectasia, papulopustolosa, fimatosa e oculare.

Fattori scatenanti noti comprendono: alcuni alimenti (es. vaniglia, salsa di soia, cibi piccanti, formaggio e cioccolato), aumento della temperatura (es. in seguito a sauna, esercizio fisico, lampade solari), alcune bevande (vino rosso, tè freddo, caffè caldo, alcool), fattori atmosferici (sole, calore, vento invernale, freddo), emozioni improvvise (rabbia, stress, collera, ansia), farmaci (niacina, nitroglicerina ed altri vasodilatatori), sostanze irritanti per via topica (retinoidi, cosmetici, acetone ed alcool).

Un lavoro, apparso lo scorso 27 Agosto sulla rivista [Nature Medicine](#), evidenzia che un importante ruolo nella patogenesi della rosacea potrebbe essere svolto dalle catelicidine, peptidi anti-microbici naturali impegnati nella difesa dell'organismo contro microrganismi patogeni, in particolare contro *Streptococcus* gruppo A (2).

Scoperte in un laboratorio italiano nel 1995, le catelicidine sono sintetizzate come pre-proteine costituite da un dominio C-terminale, antimicrobico, in grado di attivarsi solo dopo essersi liberato della regione N-terminale (3). In aggiunta le catelicidine sono in grado di innescare varie reazioni infiammatorie quali chemotassi dei leucociti, angiogenesi ed espressione di componenti della matrice extracellulare. Molti di questi effetti sono simili ai cambiamenti visti nella rosacea.

Gli autori hanno per prima cosa misurato le quantità di catelicidine presenti nella pelle di soggetti con rosacea rispetto a soggetti normali usando vari metodi. Immunocolorazione di biopsie cutanee da soggetti con rosacea e soggetti normali, immuno dot-blot di campioni cutanei ottenuti per tape-stripping e ibridazione in situ hanno evidenziato una presenza significativamente più alta delle catelicidine nei soggetti con rosacea: le catelicidine erano invece poco e per niente espresse nella pelle dei soggetti normali.

La catelicidina umana è secreta come una pre-proteina detta CAP18, biologicamente inattiva. Il peptide antimicrobico attivo deriva da un processo di digestione proteolitica vicino alla estremità C-terminale e la sua attività dipende dal grado di elaborazione post-traduzionale di CAP18.

Analizzando l'insieme dei peptidi contenuti nella pelle con rosacea e normale mediante spettrometria di massa SELDI-TOF-MS (Surface-Enhanced laser Desorption-Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry) si osservava che il peptide presente prevalentemente nella rosacea era LL-37, un peptide di 37 amminoacidi, poco presente invece nella pelle normale. Altri peptidi risultavano presenti solo nella pelle con rosacea ed assenti nella pelle normale.

Kallikrein 5 (detta anche SCTE: enzima triptico dello strato corneo) è l'enzima, una serina-proteasi, che digerisce CAP18 attivando i peptidi nell'epidermide umana: l'espressione di questo enzima risultava molto alta nella pelle con rosacea e quasi assente nella pelle normale. Iniettando, per via

sottocutanea, in topi i peptidi LL-37 e FA-29, abbondanti nella rosacea, si inducevano eritema e dilatazione vascolare nella pelle dopo 48h, con infiltrazione neutrofila, trombosi ed emorragia. Una tipica reazione infiammatoria che era osservata anche iniettando SCTE, sempre per via sottocutanea, in topi. L'iniezione della proteasi in elevata quantità determinava eritema ed infiltrazione cellulare infiammatoria. Se gli stessi inoculi di peptidi (LL-37 e FA-29) o di SCTE erano fatti in topi privi del gene Camp (incapaci cioè di sintetizzare catelicidine) le risposte infiammatorie erano decisamente diminuite.

La rosacea deriverebbe quindi dalla combinazione di questi due fattori alterati: elevata presenza di catelicidine ed aumentata attività dell'enzima proteolitico SCTE, con conseguente produzione di peptidi anomali in grado di innescare i sintomi della malattia in topi.

Comprendere i fattori scatenanti della malattia può facilitare la scoperta di agenti terapeutici diretti contro catelicidine e SCTE, utili non solo per il trattamento della rosacea ma anche per altre malattie infiammatorie. A tale proposito proprio nel mese di Settembre la rivista Nature ha pubblicato online un articolo in cui una anomala quantità del peptide LL-37 è associata ad un'altra malattia della pelle caratterizzata da infiammazione cronica: la psoriasi (4). Ma di questo parleremo un'altra volta.

1. Bevins CL and Liu Fu-Tong. Rosacea: skin innate immunity gone awry? Nat Med. 2007;13:904-6.
2. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med. 2007;13:975-80.
3. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. J Leukoc Biol. 2004 ;75:39-48.
4. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature. 2007; 449 :564-9.

Brevi notizie dal mondo della ricerca dermatologica

Publicata il 20/12/2007

Diamo inizio ad una rubrica che periodicamente presenterà notizie scientifiche tratte da alcune importanti riviste dermatologiche. Brevi cenni per indicare le scoperte e gli studi che ci sembreranno più interessanti nel campo della dermatologia. Alcuni argomenti saranno ampliati per diventare vere e proprie pillole. Per questa prima volta segnaliamo sei articoli tratti dagli ultimi numeri della rivista British Journal of Dermatology e dall'ultimo numero della rivista Advances in Dermatology.

Catelicidina LL-37 interviene nella produzione di ROS e nel rilascio di a-difensine umane dai neutrofili

Un altro articolo sul ruolo della catelicidina LL-37 nell'infiammazione cutanea. Utilizzando neutrofili da sangue periferico gli autori dimostrano che LL-37 aumenta la produzione di

interleuchina 8 (IL-8) mediante l'intervento delle proteina chinasi MAPK ed ERK. LL-37 induce anche fosforilazione di MAPK ed ERK. Viene osservata inoltre la produzione di ROS e la produzione e rilascio all'esterno di peptidi antimicrobici quali le α -difensine. LL-37 oltre ad agire come peptide antimicrobico interviene quindi nella immunit  innata attivando le funzioni di difesa dei neutrofili.

1. Y. Zheng, F. et al. (2007). Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human α -defensins from neutrophils. *British Journal of Dermatology* 157, 1124–1131.

Riduzione di immunosoppressione in caso di cancro cutaneo associato a trapianti: limiti e rischi

E' possibile considerare la riduzione della immunosoppressione una sorta di terapia adiuvante nei casi di insorgenza di cancro della pelle? 52 esperti di trapianti esprimono la loro opinione sui rischi associati ai farmaci immunosoppressori in pazienti sottoposti a trapianto, soprattutto in relazione ad una diminuzione del loro uso. Vengono comparati 13 scenari ipotetici di riduzione di immunosoppressione in pazienti sottoposti a trapianto di rene, fegato e cuore. Il sondaggio   stato promosso dalla [International Transplant-Skin Cancer Collaborative \(ITSCC\)](#), una associazione non profit nata dalla collaborazione di dermatologi, chirurghi dermatologi, esperti di trapianti, oncologi e ricercatori con l'obiettivo di analizzare ed alleviare i problemi dovuti all'insorgenza di cancro della pelle in soggetti trapiantati.

1. C.C. Otley et al. for the Reduction of Immunosuppression Task Force of the International Transplant Skin Cancer Collaborative (2007). Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: thresholds and risks. *British Journal of Dermatology* 157, 1183–1188

Un aggiornamento su patologia e patobiologia della cheratosi attinica solare

Un breve articolo che raccoglie gli ultimi aggiornamenti su riconoscimento clinico, comportamento biologico, caratteristiche istologiche e patogenesi molecolare della cheratosi attinica, una alterazione cutanea che pu  dare origine in numerosi casi a carcinoma squamocellulare invasivo (SCC), al punto da essere considerata una forma precoce di SCC in situ.

1. J. Roewert-Huber, et al.(2007) Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis- an update *British Journal of Dermatology* 157 (s2), 18–20.

Strumenti diagnostici non invasivi per cancro della pelle non melanoma

Negli ultimi anni numerosi strumenti diagnostici non invasivi sono stati sviluppati per lo screening, la diagnosi e la cura di tumori della pelle. Vengono descritte alcune metodiche diagnostiche che permettono di esaminare aree della pelle e controllare i trattamenti somministrati per via topica. La dermoscopia risulta ampiamente diffusa nella pratica clinica mentre metodiche quali ultrasuoni ad alta frequenza (HFUS), tomografia a coerenza ottica (OCT) e microscopia confocale richiedono centri specializzati o servizi presenti in istituti di ricerca. Si analizzano vantaggi e limiti delle singole metodiche con particolare attenzione all'uso della microscopia confocale a riflessione (RCM).

1. M. Ulrich, et al. (2007). Non invasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology* 157 (s2), 56–58.

L'impatto della malattia cutanea cronica sulla vita quotidiana (ISDL) come strumento per valutare la salute da un punto di vista dermatologico

In presenza di una malattia cronica diventa importante valutare l'influenza della malattia sul benessere del paziente. Esistono numerosi strumenti di valutazione della qualità della vita in pazienti con alterazioni croniche della pelle, quali psoriasi o dermatite atopica, che si caratterizzano per la loro specificità. Gli autori hanno provato a creare un inventario generale dello stato di salute che considera 5 categorie principali: funzionamento fisico, funzionamento psicologico, elementi di stress, cognizione della malattia e supporto sociale. Per ogni categoria esistono le relative sottocategorie. Ogni categoria ha una sua scala di valutazione. Il questionario è stato valutato in pazienti con differenti malattie croniche della pelle.

1. A.W.M. Evers et al. (2008). The Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL): a generic and dermatology-specific health instrument. *British Journal of Dermatology* 158, 101–108.

Malattie emergenti nella dermatologia tropicale

Il crescente numero di viaggi in zone tropicali del mondo se ha contribuito a ridurre le distanze tra i luoghi e i popoli del mondo ha determinato un aumento di malattie infettive con manifestazione cutanee. Risulta necessario quindi per i dermatologi un costante aggiornamento su queste malattie cutanee emergenti. Vengono descritte in dettaglio alcune infezioni con sintomi cutanei:

- la Balamutiasi, infezione granulomatosa del sistema nervoso causata dall'ameba *Balamuthia mandrillaris* che si presenta all'inizio con una lesione cutanea del viso;
- la Gnastostomiasi, infezione dell'uomo causata da *Gnasthosoma spinigerum* un nematode parassita di cani e gatti che può migrare in vari organi dell'organismo e che sulla cute si manifesta con placche eritematose ed edematose, urticanti e pruriginose;

- la Penicilliosi, infezione fungina causata dal fungo *Penicillium marnefflei* che colpisce soggetti immunodepressi (AIDS) con comparsa sulla cute di papule o foruncoli nel 75% dei casi;
- la Pitiosi, malattia, solo da poco presa in considerazione dalla medicina, dovuta al fungo *Pythium insidiosum* che si presenta con lesioni sottocutanee che possono aggravarsi con necrosi e ulcerazioni gravi;
- Hydroa maligna, una eruzione cutanea maligna che colpisce i giovani provocando edema pronunciato, ulcere, croste, vescicole, al livello del viso e delle estremità, considerata una variante rara del linfoma a cellule Nk/T.

1. Whitney A. Et al. High Emerging Diseases in Tropical Dermatology. *Advances in Dermatology* 23, 335-350.

Stress ossidativo e melanoma metastatico: terapie in sviluppo per combattere un pericoloso killer

Pubblicata il 12/12/2007

Lo stato attuale delle conoscenze sul coinvolgimento delle ROS (specie reattive dell'ossigeno) nella patogenesi del melanoma è stato recentemente rivisitato prestando particolare attenzione alle implicazioni terapeutiche.

Per stress ossidativo si intende l'anomala produzione di metaboliti dell'ossigeno, comprendenti ad esempio lo ione superossido (O_2^-), il radicale ossidrilico ($HO\cdot$), il perossido di idrogeno (H_2O_2) ed altre piccole molecole definite nell'insieme ROS o Specie Reattive dell'Ossigeno. Comprendono sia specie radicali liberi, cioè molecole contenenti elettroni spaiati e quindi altamente reattive, che specie non radicali, che però possono facilmente comportarsi come specie con elettroni liberi.

Le ROS derivano soprattutto dal processo di fosforilazione ossidativa a livello dei mitocondri, ma possono essere generate nella membrana del reticolo endoplasmico, nei perossisomi, nelle cellule infiammatorie o vascolari endoteliali, oppure derivare dalla esposizione ai raggi UV o dalla attivazione di recettori di superficie.

Piccole quantità di queste molecole sono importanti nelle vie di segnalazione cellulari, ma se prodotte in eccesso determinano danni cellulari gravi. In condizioni normali le cellule rimuovono gli eccessi di ROS utilizzando una rete di "spazzini antiossidanti" ma quando il bilancio cellulare delle ROS è alterato la cellula raggiunge una condizione di stress ossidativo e subisce danni che a loro volta possono essere alla base di gravi patologie.

Anche nella pelle, che rappresenta il principale organo di difesa dell'organismo contro agenti nocivi fisici e chimici, numerosi disordini, reazioni allergiche e neoplasie possono derivare da questo incontrollato rilascio di ROS (1).

Il melanoma cutaneo è un tumore ad elevata malignità, deriva dalla proliferazione incontrollata dei melanociti, cellule responsabili della colorazione della pelle, poste nello strato basale dell'epidermide che producono melanina in un organello detto melanosoma. Il melanosoma viene poi trasferito ai cheratinociti vicini dove va a rivestire il nucleo per proteggere il DNA dal danno da UV.

Il melanoma è una lesione pigmentata che usualmente si accresce prima in senso radiale poi in senso verticale invadendo la zona del derma reticolare e papillare. La rapida crescita in profondità è associata ad un aumentato rischio di metastasi e scarse possibilità di sopravvivenza.

Una review pubblicata dalla rivista [Melanoma Research](#) analizza il coinvolgimento delle ROS nello sviluppo del melanoma e nella sua resistenza alle terapie correnti (2).

La produzione di ROS sarebbe favorita da fattori quali:

- condizioni di leggera ipossia ed esposizione ai raggi UV;
- l'aumentato metabolismo cellulare tipico delle cellule in proliferazione;
- presenza di cellule infiammatorie (mastociti e macrofagi) nell'ambiente del melanoma cutaneo all'inizio e durante lo sviluppo del cancro;

Rispetto altri tumori della pelle, il melanoma si caratterizza per una forte resistenza allo stress ossidativo e questo potrebbe spiegare l'inefficacia delle strategie terapeutiche che indirizzano le cellule tumorali verso l'apoptosi indotta da stress ossidativo.

Quale può essere allora la strategia migliore sia nel campo della prevenzione che in quello terapeutico?

Una azione preventiva è possibile nei confronti dei melanomi dovuti ad esposizione eccessiva al sole: ma esistono 4 tipi di melanoma e per tre di essi il sole non è il principale fattore di rischio.

E' stato suggerito che diete ricche di antiossidanti (Vitamina C, D ed E, carotenoidi) possano avere effetti chemiopreventivi. Tuttavia l'aggiunta di antiossidanti alla dieta ha prodotto in alcuni casi effetti contrari all'atteso: troppi antiossidanti potrebbero addirittura essere dannosi.

E' possibile allora ipotizzare una strategia terapeutica che favorisca, invece di combattere, la produzione di ROS nei melanomi già sviluppati? Inibitori degli antiossidanti, quali Butionina sulfossime (BSO), disulfiram (DSF) e 2-metossiestradiolo (2-Me2), studiati in modelli preclinici si sono dimostrati in grado di alterare lo stato ossidativo delle cellule inducendo apoptosi in melanoma.

Se un aumento della concentrazione di ROS intracellulari può avere un effetto antitumorale è stato invece osservato che la diffusione di H₂O₂ nell'ambiente extracellulare favorisce lo sviluppo del tumore e può essere un potenziale bersaglio per l'intervento terapeutico. Una sostanza quale la PEG-catalasi, in grado di neutralizzare H₂O₂, ha dimostrato attività antitumorale in animali da

esperimento. Viene ipotizzato un uso di tale sostanza come adiuvante durante la rimozione chirurgica di melanoma umano per impedire la diffusione di cellule tumorali metastatiche.

A proposito di farmaci capaci di produrre ROS in melanoma segnaliamo infine un farmaco oggetto di uno studio clinico di fase IIb i cui risultati sono stati presentati al [14° European Cancer Conferenze](#) (ECCO 14, Barcellona, Spagna) (2).

Lo studio descrive l'uso combinato di Paclitaxel e di STA-4783 (N'-methyl-N'-thiobenzoylhydrazide), un farmaco con una nuova struttura che uccide le cellule dei melanomi elevando i livelli di stress ossidativo ed innescando apoptosi cellulare.

Di 81 pazienti con melanoma metastatico (IV stadio, non trattati o sottoposti a chemioterapia solo una volta, senza metastasi cerebrali) partecipanti allo studio, 28 ricevevano solo paclitaxel mentre 53 paclitaxel più STA-4783. La mediana di sopravvivenza libera da progressione era di 1.8 mesi nel gruppo trattato solo con paclitaxel e di 3.7 mesi nel gruppo trattato con la combinazione dei due farmaci. La mediana della sopravvivenza totale era di 7.8 mesi nel gruppo di controllo e di 12 mesi nel gruppo trattato con i due farmaci.

Uno studio clinico randomizzato di fase III sta attualmente reclutando partecipanti in tutto il mondo. Dovrebbero essere circa 600 i pazienti che prenderanno parte a questo studio.

1. Bickers DR and Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 2565-75.
2. Wittgen HG and van Kempen LC. Reactive oxygen species in melanoma and its therapeutic implications. *melanoma Res.* 2007;17:400-9.
3. Williams A, Gonzales R, Lawson D et al. Oxidative stress induction: an old idea whose time has come. MOA and clinical correlates of the oxidative stress inducer STA4783. *European Journal Of Cancer Supplements*, Vol 5 No4, Page 395. abstract 0#7002
4. <https://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00522834?order=1>

Infliximab: analisi di un archivio di AERS (Eventi Avversi Riportati Spontaneamente) della FDA

Pubblicata il 3/12/2007

La rivista *Clinical Gastroenterology and Hepatology* analizza le segnalazioni di eventi avversi contenute nell'archivio AERS dal 1968 al 2005 in cui Infliximab compare come farmaco sospetto o concomitante.

Infliximab è il primo cosiddetto farmaco biologico approvato dalla FDA per il trattamento di malattie immunologiche ed infiammatorie (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, morbo di Crohn, colite ulcerosa artrite psoriasica e, recentemente, grave psoriasi a placche). La sua efficacia terapeutica è stata valutata positivamente in numerosi studi ma quali i potenziali rischi associati al

suo uso? Gli eventi avversi più comuni includono reazioni all'infusione, dolore addominale, nausea, mal di testa, diarrea ed infezioni. Più scarse sono invece le informazioni riguardanti eventi avversi più gravi nel lungo periodo.

Una raccolta sistematica dei dati relativi ad efficacia e sicurezza dei farmaci biologici, periodicamente aggiornata, è disponibile online sul sito della [Oregon Health and Science University](#). Dati provenienti da studi clinici randomizzati, studi osservazionali e segnalazioni spontanee di eventi avversi successivi alla commercializzazione del farmaco sono sottoposti ad una continua revisione. Le analisi condotte evidenziano un aumentato rischio di gravi infezioni, insufficienza cardiaca, malattie demielinizzanti, malattie da autoimmunità, ostruzione intestinale e linfoma (1).

Una revisione sistematica dei potenziali danni derivanti dall'uso di adalimumab ed infliximab, condotta facendo un pooling dei dati ottenuti in studi clinici randomizzati contro placebo, riporta un aumento del rischio potenziale di gravi infezioni e tumori (2).

L'Adverse Event Reporting System (AERS), negli Stati Uniti, è un sistema di raccolta sistematica di segnalazioni di reazioni avverse attivo presso la Food and Drug Administration (FDA) americana. L'archivio AERS raccoglie segnalazioni spontanee da fonti americane, segnalazioni di eventi avversi gravi da fonti non americane e segnalazioni da studi clinici post-marketing da tutte le fonti. Le segnalazioni provengono sia dalle industrie farmaceutiche che da medici e pazienti mediante il programma MedWatch della FDA. Recentemente, un articolo pubblicato dalla rivista *Clinical Gastroenterology and Hepatology* presenta i risultati di una analisi dei dati inseriti nell'archivio AERS nel periodo tra il 1968 e la fine del 2005 (3).

Gli eventi avversi sono stati suddivisi in differenti categorie come morte, insufficienza cardiaca, epatite, infezioni, reazioni all'infusione, linfomi, mielosoppressione, neuropatie, ed ostruzione intestinale, utilizzando il sistema di classificazione MedDRA (the Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Infliximab compare in 18619 segnalazioni nell'archivio AERS come farmaco sospetto o concomitante ma le segnalazioni che indicano Infliximab solo come sospetto sono 18220: 2457 casi (13.5%) riportano l'uso di molteplici farmaci e 15763 (86.5%) danno infliximab come unico farmaco sospetto. Il 20% delle segnalazioni riguardano pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD, Inflammatory Bowel Disease), circa il 55% sono di pazienti non-IBD ed per il 25% non esiste alcuna indicazione.

L'analisi di associazione tra infliximab ed eventi avversi mette in evidenza un forte segnale per le categorie linfoma, neuropatie, infezioni e ostruzione intestinale. Il segnale riferito a linfoma è consistente e presente tanto nel gruppo di pazienti con IBD che in quello non-IBD. Invece i segnali riferiti ad ostruzione intestinale e reazioni all'infusione sono specifici per pazienti IBD. Non sono rilevati segnali per le categorie: morte, insufficienza cardiaca e mielosoppressione. Quanto alle infezioni un forte segnale è stato messo in evidenza per le infezioni granulomatose (per esempio, tubercolosi) sia in pazienti IBD che non-IBD.

I dati riportati dall'AERS riguardano segnalazioni spontanee e non permettono di stabilire con certezza una relazione di causa-effetto tra eventi avversi ed uso del farmaco ma l'analisi condotta dagli autori conferma i risultati di precedenti studi sui potenziali rischi associati all'uso di Infliximab.

Gli autori concordano con la necessità di valutare tali eventi avversi, comunque abbastanza rari, alla luce dei significativi benefici di questo farmaco per i pazienti che ne fanno uso per differenti patologie croniche ed invalidanti. Nello stesso tempo auspicano una informazione più ampia sui potenziali rischi associati all'uso di infliximab così che i pazienti possano valutare adeguatamente rischi e benefici della terapia proposta.

1. Gartehmer G, Hansen RA; Jonas B et al. (2007). [Drug class review on targed immune modulators](#)
2. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006; 295:2275-85
3. Hansem RA, Gartlehner G, Powell GE, et al. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 ;5:729-735.e1