

# Pillole di dermatologia 2011

Un piccolo omaggio dedicato a tutti coloro che seguono il sito e le attività del CentroStudiGISED. Abbiamo raccolto tutte le Pillole pubblicate quest'anno in un documento pdf, facilmente scaricabile, e facile da leggere.

Un calendario dell'anno trascorso nel quale potrete trovare notizie ed informazioni utili per conoscere meglio la dermatologia e la ricerca clinica, un modo per essere aggiornati velocemente su alcune delle ricerche più importanti dell'anno in campo dermatologico.

## Gennaio

### Psoriasi e sindrome metabolica



Un recente studio americano pubblicato dalla rivista [Archives of Dermatology](#) ha stimato la prevalenza di sindrome metabolica tra soggetti affetti da psoriasi ed ha esaminato l'associazione tra queste due condizioni nella popolazione americana.

Lo studio includeva 6549 partecipanti con età compresa tra 20 e 59 anni (1). Studi precedenti avevano suggerito un legame tra psoriasi e alcune componenti della sindrome metabolica quali obesità, ipertensione, diabete e dislipidemia.

Altri studi, tra cui uno italiano, hanno esaminato la prevalenza di sindrome metabolica in pazienti psoriasici in differenti nazioni ([vedi](#)).

I risultati dello studio americano confermano che una elevata percentuale di adulti con psoriasi sono affetti dalla cosiddetta sindrome metabolica: circa il 40%. La prevalenza risulta il doppio rispetto ai soggetti senza psoriasi. In totale su 6,6 milioni di americani adulti (età media tra 20 e 59 anni) con psoriasi, 2,7 milioni hanno la sindrome metabolica.

I dati derivano da un ampio studio di popolazione, il [NHANES](#) condotto ogni due anni a partire dal 1999.

La presenza di sindrome metabolica in pazienti affetti da psoriasi è clinicamente significativa: diventa importante individuare i sintomi della sindrome in modo da modificare di conseguenza lo stile di vita, tenere sotto controllo il peso e svolgere una appropriata attività fisica.

A cura della Redazione scientifica.

1. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. Arch Dermatol. 2010 Dec 20. [Epub ahead of print]

## Febbraio

### UV e melanoma: un ruolo per IFN-gamma



Il principale fattore di rischio per il melanoma è la radiazione solare UV soprattutto se associata a scottature o ustioni durante la fanciullezza. Uno studio, appena pubblicato dalla rivista [Nature](#), ha utilizzato un topo, opportunamente modificato, per analizzare le risposte ai raggi UVB ed UVA di melanociti nel loro microambiente naturale.

Melanociti furono isolati dalla pelle del dorso di topi neonati irradiati con UVB e UVA, 1 giorno e 6 giorni dopo l'irradiazione, in modo da individuare risposte acute precoci allo stress da UV o risposte persistenti ma non evidenti subito.

L'analisi di espressione genica condotta sui melanociti isolati il giorno successivo all'irradiazione con UVB evidenziava un aumento di espressione di geni bersaglio di p53 (risposta acuta da stress) mentre minimi erano i cambiamenti associati all'esposizione ai raggi UVA. Un piccolo gruppo di geni mostrava però una risposta ritardata dopo 6 giorni dall'esposizione ai raggi UVB: erano geni responsivi ad IFN ed in grado di conferire immunoevasività. L'uso di anticorpi specifici contro IFN-alfa, -beta e -gamma permetteva poi di evidenziare che la sola inibizione di IFN-gamma era in grado di bloccare la risposta IFN dipendente ai raggi UVB.

L'IFN-gamma risultava prodotto da una popolazione di macrofagi infiltranti richiamati da chemochine indotte dall'esposizione ai raggi UVB.

I macrofagi isolati mostravano anche una attività pro-tumorigenica, favorendo la crescita tumorale se trapiantati in topi insieme a cellule di melanoma, ed continuavano a produrre IFN-gamma.

Gli autori concludono che gli UV inducono crescita di melanomi non solo attraverso mutagenesi ma anche alterando le interazioni tra melanociti ed il loro microambiente. Importante sarebbe il ruolo svolto da IFN-gamma e dal suo recettore IFN-gamma-R o dai membri del suo pathway di segnalazione: essi potrebbero rappresentare dei marcatori diagnostici e/o degli efficaci bersagli terapeutici in particolari gruppi di pazienti con melanoma (1).

A cura della Redazione scientifica.

1. Zaidi MR, Davis S, Noonan FP, et al. Interferon- $\gamma$  links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice. Nature. 2011;469:548-53.

## Tatuaggi, il giorno dopo



Fin dai tempi antichi l'uomo ha utilizzato il [tatuaggio](#) con motivazioni differenti, ad indicare un passaggio iniziatico, come simbolo religioso, segno di coraggio, marchio di status sociale, pegno d'amore, oppure come forma di punizione, segno di esilio e schiavitù.

Già [Ötzi](#), il famoso "uomo del ghiaccio" del Neolitico, vissuto circa 5000 anni fa, aveva il corpo ricoperto da oltre 50 tatuaggi rappresentanti gruppi di linee incrociate, probabilmente fatti con un intento curativo.

Oggi i tatuaggi vengono eseguiti in laboratori dedicati utilizzando dispositivi elettrici oppure in modo meno professionale e spesso più rischioso. In ogni caso, molte delle persone che, ad un certo punto della loro vita, decidono di tatuarsi possono decidere anche di eliminare i loro tatuaggi. Le tecniche utilizzate per la rimozione dei tatuaggi sono varie ed includono escissione chirurgica, crioterapia con azoto liquido, dermoabrasione, salabrasione, coagulazione con l'infrarosso, vari tipi di laser. Il trattamento attualmente più usato è il laser Q-switched.

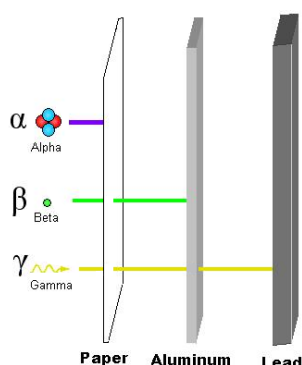
Ma quali sono le ragioni principali per cui si decide di eliminare un tatuaggio? Un articolo pubblicato dalla rivista [JEADV](#) descrive uno studio prospettico condotto su 151 adulti nel Sud della Francia. In totale a 65 donne e 86 uomini, con età tra 18 e 60 anni, furono fatte domande sul perché avessero deciso di rimuovere i loro tatuaggi. Le ragioni principali includevano motivi estetici, sociali, legati al lavoro, pressioni familiari o del partner, cambiamento di stile di vita o partner, incompatibilità con i valori e le attitudini attuali. In generale gli autori identificavano 4 profili: i tipi 1 e 3, soggetti che non si erano rivolti a studi professionali per farsi tatuare, indicavano ragioni sociali per la rimozione dei tatuaggi mentre i tipi 2 e 4, che avevano tatuaggi fatti da operatori qualificati, riportavano soprattutto ragioni estetiche per la loro rimozione (1).

A cura della Redazione scientifica.

1. Latreille J, Levy JL, Guinot C. Decorative tattoos and reasons for their removal: a prospective study in 151 adults living in South of France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:181-7.

# Marzo

## Effetti cutanei delle radiazioni



La pelle è la prima ad essere colpita in caso di esposizione a radiazioni ionizzanti. Le esposizioni possono essere localizzate, cioè interessare aree ridotte del corpo, oppure aree più vaste o l'intero corpo. L'esposizione può essere acuta, protratta nel tempo o frazionata. Le esposizioni più frequenti sono quelle localizzate, in genere dovute a manipolazione accidentale di materiale radioattivo. Le fonti più comuni sono fonti industriali sigillate quali  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  e  $^{192}\text{Ir}$ , mentre esposizioni più vaste derivano da radioisotopi non sigillati, acceleratori ed apparecchi a raggi X.

Dosi elevate di radiazioni causano gravi danni a livello dei tessuti interessando dapprima la pelle ed in seguito estendendosi ad altri organi e tessuti. I danni da radiazioni localizzate evolvono lentamente ed i primi sintomi si manifestano dopo alcuni giorni o settimane: possono nel tempo diventare molto dolorosi e determinare perdite estese di funzioni (ad esempio, amputazioni) (1,2).

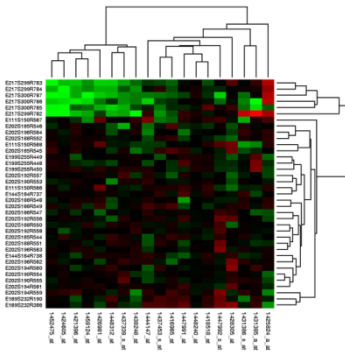
I sintomi cutanei vanno da una eritema transiente, con sensazione di caldo e prurito, alla comparsa di intenso arrossamento, eritema primario, con presenza di ulcerazioni, vesciche e dolore. Il danno, a differenza delle ustioni termiche o chimiche, continua a svilupparsi nella cosiddetta fase subacuta in cui compaiono sintomi quali eritema livido, ulcerazioni, vasculopatia e formazione di collagene. Nella fase cronica, mesi o anni dopo, possono aversi cheratosi, atrofia epidermica, teleangectasia, ipo ed iperpigmentazione, fibrosi cutanea e subcutanea, ulcerazione. L'ultimo stadio può aversi anni o decenni dopo le radiazioni: si osservano ulcerazioni, teleangectasia, atrofia ed angiomi. Effetti ritardati comprendono sarcomi e carcinomi a cellule squamose e basali.

La patofisiologia dei danni da radiazioni coinvolge una cascata di mediatori dell'infiammazione ed una continua attivazione di cellule endoteliali e fibroblasti, pur non essendo ancora completamente chiara. Risulta spesso difficile stimare la distribuzione esatta della dose ricevuta soprattutto in profondità, inoltre non esiste un tipico danno da radiazione localizzata. Di conseguenza non esiste un modo unico per trattare questi danni anche da un punto di vista medico (3,4).

1. [www.pitt.edu/~super4/37011-38001/37591-37601.ppt](http://www.pitt.edu/~super4/37011-38001/37591-37601.ppt)
2. [Cutaneous radiation syndrome](#)
3. [Benderitter M, Gourmelon P, Bey E, et al. New emerging concepts in the medical management of local radiation injury. Health Phys. 2010; 98:851-7.](#)
4. Müller K, Meineke V. Advances in the management of localized radiation injuries. Health Phys. 2010;98:843-50. Review.

# Aprile

## Melanoma: diagnosi prima della biopsia



L'incidenza di melanoma maligno è quasi raddoppiata negli ultimi 10-20 anni. Negli Stati Uniti la forma invasiva della malattia rappresenta il settimo cancro in gravità con un rischio *lifetime* di 1/41 negli uomini e 1/61 nelle donne. Se il melanoma viene riconosciuto nella sua forma iniziale, *in situ*, può essere completamente curato dopo accurata escissione chirurgica.

La scoperta del melanoma si basa oggi sull'osservazione visuale dei nevi pigmentati e sull'uso di tecniche di imaging quali dermoscopia, microscopia confocale, microscopia ad epiluminescenza digitale, strumenti automatici per analisi di immagine, confronto di immagini prese ad intervalli frequenti, etc. Non è facile individuare un melanoma nei primissimi stadi di malattia: vari sono i fattori di confusione e molto dipende dall'esperienza clinica del medico.

L'attuale *gold standard* nella diagnosi del melanoma rimane la biopsia con successivo esame istopatologico del tessuto. Anche la diagnosi istopatologica ha i suoi limiti dovuti alla natura soggettiva dell'esame: tra differenti patologi ci possono essere discordanti letture dello stesso caso.

La rivista [BJD](#) pubblica un articolo in cui viene riportato un metodo non invasivo per raccogliere campioni di RNA cellulari dallo strato corneo sovrastante una lesione pigmentata. Gli RNA, recuperati utilizzando un semplice nastro adesivo, venivano poi quantificati ed analizzati mediante [DNA microarray analysis](#) per determinare se il profilo di espressione degli RNA nello strato corneo di pelle normale e nevi fosse differente rispetto ai melanomi.

L'analisi dei profili di espressione genica permetteva l'identificazione di 312 geni espressi in maniera differenziale in pelle normale, nevi e melanomi. Nei campioni di melanoma erano sovraregolati geni implicati nello sviluppo e pigmentazione dei melanociti, sviluppo della pelle, sviluppo cellulare e cancro. Nei campioni contenenti pelle normale e nevi erano sovraregolati i geni implicati nella crescita e proliferazione cellulare, sviluppo embrionale, sviluppo del sistema scheletrico e muscolare.

Gli autori hanno poi individuato un gruppo di 17 geni marcatori in grado di prevedere il rischio che una lesione pigmentata contenesse un melanoma. Questo gruppo di geni, denominato *classificatore*, manteneva una sensibilità del 100% ed una specificità dell'88% nell'individuare melanomi *in situ* e a diffusione superficiale invasiva, lentigo maligna e melanoma lentigo maligna. Inoltre poteva discriminare melanoma da carcinoma a cellule basali, lentigo solare e pelle normale.

È questo uno studio ancora preliminare, da verificare con studi successivi, ma se i risultati fossero confermati sarebbe possibile con una semplice analisi di espressione genica individuare melanomi allo stadio iniziale e stabilire quali lesioni sottoporre a biopsia (1,2).

1. [Wachsman W, Morhenn V, Palmer T, et al. Noninvasive genomic detection of melanoma. Br J Dermatol. 2011;164:797-806.](#)
2. [Grichnik JM. Stratum corneum RNA levels are diagnostic for melanoma. Br J Dermatol. 2011;164:693-4.](#)

## Maggio

### Topi, armadilli e lebbra



La lebbra è considerata una malattia tipica dell'uomo eppure esistono da tempo evidenze che indicano possibili fonti non-umane per il suo agente causale, il *Mycobacterium leprae*. Vari autori hanno ipotizzato che *M. leprae* potrebbe essere ospitato nel suolo, in acqua, nelle piante o in varie specie di animali quali amebe, insetti, pesci, primati e armadilli.

L'esistenza di fonti non-umane del bacillo ha una notevole importanza da un punto di vista epidemiologico e per il controllo della malattia. Riconoscere queste fonti aiuterebbe a spiegare le vie di infezione della lebbra nella popolazione umana, permettendo infine una sua completa eradicazione.

Tra le fonti non-umane, possibili ospiti di *M. leprae*, alcune specie di primati si sono dimostrate marginalmente suscettibili ad infezione sviluppando in alcuni casi lebbra in cattività, ma le due specie in cui *M. leprae* è noto essere in grado di replicarsi sono il topo e l'armadillo. In generale il topo è resistente al bacillo e non è certo che esso rappresenti una fonte infettiva fuori dai confini dei laboratori di ricerca (1).

Nel caso dell'armadillo, invece, la presenza del *M. leprae* è stata accertata non solo in laboratorio ma è stata dimostrata anche in esemplari selvatici in vaste zone dell'America Settentrionale. Un articolo appena pubblicato dalla rivista [NEJM](#) segnala anche nel Sud del continente americano, negli stati della Louisiana, Texas, fino nel Messico la presenza di esemplari di armadillo infettati da *M. leprae*.

Sequenziando il DNA di questi armadilli e confrontandolo con il DNA di 3 pazienti americani affetti da lebbra si è osservato che i ceppi infettivi erano identici. Un'analisi più ampia ha permesso di stabilire che armadilli ed esseri umani abitanti nelle medesime regioni degli USA sono infettati dallo stesso ceppo di *M. leprae*. Gli armadilli rappresentano una riserva naturale per *M. leprae* e la lebbra può essere considerata una probabile zoonosi, una malattia infettiva trasmessa dagli animali all'uomo (2).

1. Truman R, Fine PE. 'Environmental' sources of *Mycobacterium leprae*: issues and evidence. *Lepr Rev.* 2010;81:89-95.
2. Truman RW, Singh P, Sharma R, et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med.* 2011;364:1626-33.

## Giugno

### Fumetti educativi



Intorno al 1960 numerosi fumetti (manga) ed animazioni (anime) avevano raggiunto una notevole popolarità in Giappone. Serie animate, come *Star of Giants* e *Tomorrow's Joe*, erano seguite in televisione da giovanissimi e adulti, diventando in breve tempo vere e proprie icone della cultura popolare.

La serie *Star of Giants*, derivata dal fumetto scritto da Ikki Kajivara e disegnato da Noboru Kawasaki, venne trasmessa in televisione nel periodo tra il 1968 ed il 1979. Il personaggio principale è un giovane giocatore di baseball che, sottoposto a duri allenamenti da parte del padre, riesce a conquistare un posto in una squadra della lega professionisti giapponese, la *Tokio Yomiuri Giants*.

In una puntata la ragazza del protagonista, Mina, scoprirà che una macchia sotto l'unghia, che lei credeva dovuta ad un trauma precedente, è in realtà un melanoma subungueale già avanzato. La giovane abbandonerà gli studi diventando aiuto infermiera ed in seguito non riuscirà a sconfiggere la malattia.

La lesione visibile nel fumetto, in realtà, è molto simile ad un ematoma da trauma. Il melanoma subungueale inizia con una striscia pigmentata longitudinale (melanonichia longitudinale), una banda variegata di colore marrone. Altro segno caratteristico la presenza di pigmentazione periungueale (segno di Hutchinson).

I giapponesi furono impressionati dalla storia e vennero a conoscenza della esistenza del melanoma e della necessità di controllare anche zone del corpo poco visibili o poco note come possibili localizzazioni di un melanoma. L'autoesame può in molti casi favorire la diagnosi precoce aumentando così la percentuale di guarigione per questo tipo di tumore spesso pericoloso (1).

1. Malignant melanoma in *Star of the Giants (Kyojin no Hoshi)* Eijun Itakura, Hisashi Uhara  
*The Lancet Oncology* - 1 June 2011 ( Vol. 12, Issue 6, Page 525 )



## Melanoma: qualcosa si muove



Di [vemurafenib](#) avevamo parlato ad Ottobre del 2010, quando era ancora indicato con la misteriosa sigla PLX-4032. Il farmaco sperimentale, un inibitore della protein-chinasi B-Raf, si era ben comportato nei trial di fase I e II condotti, tanto da permettere l'inizio di un trial più ampio.

I risultati di questo studio clinico di fase III sono stati pubblicati recentemente dalla rivista NEJM. 657 pazienti mai trattati, con melanoma stadio III o IVC e positivi per mutazione di B-RAF, furono a caso divisi in due gruppi, 357 trattati con vemurafenib e 358 con dacarbazina, uno dei pochi farmaci approvati finora contro il melanoma. Dopo 6 mesi la sopravvivenza complessiva era dell'84% nel gruppo di vemurafenib e del 64% nel gruppo di dacarbazina. Vemurafenib risultava associato ad una riduzione relativa del 63% del rischio di morte e del 74% del rischio di morte e di progressione della malattia rispetto a dacarbazina. L'analisi complessiva dei risultati portava a raccomandare il passaggio da dacarbazina a vemurafenib (1).

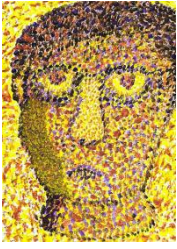
[Ipilimumab](#) è invece un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CTLA4 sui linfociti, un regolatore negativo delle cellule T, favorendo così la loro crescita e proliferazione. Trial precedenti in monoterapia o in associazione con dacarbazina mostravano un miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti con melanoma metastatico. La rivista NEJM ha pubblicato i risultati di un nuovo studio clinico di fase III con ipilimumab associato a dacarbazina che ha coinvolto 502 pazienti divisi in due gruppi, 250 ricevevano ipilimumab e dacarbazina e 252 dacarbazina e placebo. I dati di sopravvivenza ad 1, 2 e 3 anni erano rispettivamente del 47.3, 28.5 e 20.8% nel primo gruppo contro il 36.3, 17.9 e 12.2% nel secondo gruppo. In generale la sopravvivenza risultava migliorata nel gruppo trattato con ipilimumab e dacarbazina (2).

[Ipilimumab](#) è stato approvato dalla FDA per il trattamento del melanoma metastatico e non operabile in pazienti già trattati, mentre per [Vemurafenib](#) è in corso la valutazione da parte della FDA e dell'EMA.

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, et al.; the BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 5 [Epub ahead of print]
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2011 Jun 5. [Epub ahead of print]



## Un gene, due malattie



La gamma-secretasi è un enzima che digerisce proteine transmembrana di tipo I, in particolare la proteina precursore dell'amiloide e la proteina Notch. Viene considerata la principale responsabile della malattia di Alzheimer, un disordine caratterizzato dalla comparsa di placche amiloidi nel cervello. La subunità catalitica della gamma-secretasi è PSEN, una proteina detta Presenilina, e mutazioni a livello dei geni per PSEN1 e PSEN2, sono la causa principale della malattia di Alzheimer familiare.

Gli autori di uno studio pubblicato dalla rivista Science, alla fine del 2010, hanno scoperto che mutazioni nei geni PSEN1 e nei geni PSEN2 e NCSTN, codificanti per le subunità PSEN1 e Nicastrina di gamma-secretasi, sono presenti nei soggetti affetti da una rara malattia della pelle, l'acne inversa o idrosadenite suppurativa.

Sei differenti mutazioni in questi tre geni sono state osservate in sei famiglie cinesi di etnia Han con trasmissione dominante di una rara forma di acne inversa familiare.

Non è stata osservata correlazione tra presenza di acne inversa ed insorgenza di Alzheimer nei soggetti studiati: i risultati osservati, se confermati da ulteriori studi, suggerirebbero due meccanismi differenti alla base delle due diverse malattie familiari.

L'acne inversa familiare è clinicamente simile all'acne inversa sporadica ma non è certo che i meccanismi responsabili delle due forme siano identici. Gamma-secretasi potrebbe comunque rappresentare un promettente bersaglio terapeutico per farmaci sviluppati contro l'acne inversa (1,2,3).

1. Kelleher RJ 3rd, Shen J. Genetics. Gamma-secretase and human disease. Science. 2010;330:1055-6
2. Wang B, Yang W, Wen W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. Science. 2010;330:1065.
3. Anstey A. Gamma-secretase gene mutations link acne inversa (flexural, scarring acne) with Alzheimer's disease. J R Coll Physicians Edinb. 2011;41:29.

# Luglio

## Cocaina e levamisolo: gravi reazioni cutanee



Già alla fine del 2009 la Direzione Centrale per i Servizi Antidroga (DCSA) del Ministero dell'Interno aveva lanciato un allarme in Italia sulla possibilità che ci fosse in circolazione cocaina tagliata con un farmaco antelmintico, il [levamisolo](#). Le prime segnalazioni provenivano dagli Stati Uniti dove erano stati riportati 20 probabili casi di agranulocitosi (grave malattia del sangue) di cui due morti, in consumatori di cocaina a cui era stato aggiunto il levamisolo, antiparassitario usato soprattutto in veterinaria.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni articoli che descrivono casi di gravi reazioni cutanee in consumatori di cocaina, adulterata con aggiunta di levamisolo. JAAD descrive sei casi di pazienti con porpora necrotica a livello della orecchie, naso e guance e di altre parti del corpo con rischio di cicatrici cutanee permanenti (1).

La rivista Clinical Rheumatology descrive alcuni casi di una sindrome vasculitica cutanea, caratterizzata da eritema purpureo retiforme e riconducibile all'uso di cocaina "diluata" con levamisolo: la cocaina stessa svolgerebbe un ruolo nella patogenesi della reazione cutanea, infatti l'uso di cocaina sarebbe associato a manifestazioni reumatiche tra cui vasculite (2).

Secondo il Dipartimento di Giustizia degli USA fino al 70% della cocaina circolante negli Stati Uniti è contaminata con levamisolo.

1. Chung C, Tume PC, Birnbaum R, et al. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia-a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. J Am Acad Dermatol. 2011 Jun 7. [Epub ahead of print]
2. Gross RL, Brucker J, Bahce-Altuntas A, et al. A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. Clin Rheumatol. 2011 Jun 25. [Epub ahead of print]

## Rapporto OsMed sui farmaci: uno sguardo ai dermatologici



Appena pubblicato il rapporto nazionale 2010 OsMed “L’uso dei farmaci in Italia”, una pubblicazione che raccoglie i dati relativi al tipo e quantità di farmaci usati in Italia nel 2010 e soprattutto relativi alla spesa complessiva a carico del SSN o dei pazienti.

Nel 2010 la spesa complessiva è stata di circa 26 miliardi di euro, di cui il 75% rimborsato dal SSN, con una spesa media per cittadino di 434 euro.

I farmaci più utilizzati sono quelli del sistema cardiovascolare, con oltre 5 miliardi di euro, seguiti dai farmaci gastrointestinali (12,9% della spesa), i farmaci del sistema nervoso centrale (12,7%) e gli antineoplastici (12,6%), questi erogati completamente dal SSN. Le categorie di farmaci più a carico dei cittadini comprendono invece i farmaci dermatologici (88% della spesa), del sistema genito-urinario ed ormoni sessuali (57%) e dell’apparato muscolo-scheletrico (52%).

I farmaci dermatologici sono rimborsati da SSN per il 9.5% della spesa (circa 61 milioni di euro) e sono pagati direttamente dai cittadini per l’87,8% (562 milioni di euro): con 642 milioni di euro sono al decimo posto nella spesa farmaceutica nazionale ma in questa valutazione non è compresa la spesa relativa ai farmaci biologici utilizzati nel trattamento della psoriasi (Psocare).

Si osserva un aumento dell’uso di farmaci dermatologici con l’aumentare dell’età in entrambi i sessi e dopo i 35 anni sono soprattutto gli uomini a consumare questo tipo di farmaci.

In generale i dermatologici più prescritti a livello territoriale sono: antipsoriasici, corticosteroidi topici, antimicotici topici e/o sistemici, antiacne sistemici; nelle Strutture Pubbliche troviamo disinfettanti/antisettici, chemioterapici ad uso dermatologico.

Per la spesa a carico dei cittadini sono fortemente presenti i prodotti dermatologici fra i farmaci di classe C con ricetta, soprattutto corticosteroidi topici e chemioterapici dermatologici. Tra i farmaci OTC a maggiore spesa è presente solo l’associazione escina+levotiroxina per il trattamento di adiposità localizzata e cellulite, favorita anche da forme di pubblicità insistente (1).

1. Gruppo di lavoro OsMed. [L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010](#). Roma:Il Pensiero Scientifico Editore, 2011

## Settembre

### Vemurafenib: approvato contro il melanoma



La FDA (Food and Drug Administration) ha approvato l'uso del farmaco [Vemurafenib](#) per il trattamento di melanoma metastatico, dopo i dati positivi presentati all'ultimo meeting annuale dell'ASCO (1,2).

Ma quali sono i pazienti con melanoma che potranno usarlo? Vemurafenib è un farmaco mirato contro una molecola, BRAF, che risulta mutata in oltre il 50% dei pazienti con melanoma. Fin dai primi studi clinici il farmaco ha dimostrato di indurre una rapida regressione del tumore anche in pazienti con malattia avanzata. Tuttavia dopo alcuni mesi si osservava anche una ripresa della malattia dovuta all'insorgenza di resistenza nei confronti del farmaco.

Il farmaco è utilizzabile solo in pazienti con mutazioni della proteina BRAF. Studi clinici sono in corso nei quali Vemurafenib è utilizzato in combinazione con Ipilimumab, altro farmaco recentemente approvato contro il melanoma.

Si spera in questo modo di superare il problema della resistenza al farmaco: l'unione dei due farmaci potrebbe permettere una completa e durevole remissione di questo tumore cutaneo spesso difficile da trattare.

1. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm268301.htm>
2. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202429s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202429s000lbl.pdf)

### Caffeina sulla pelle



Molti studi epidemiologici mettono in relazione l'assunzione di bevande con caffeina (caffè o tè) con una significativa diminuzione di vari tipi di cancro, compresi carcinomi cutanei associati ai raggi UV.

In un ampio studio, a cui avevano partecipato 93.676 donne, si era visto che il consumo giornaliero di una tazzina di caffè era associato ad una diminuzione del 5% nella prevalenza di tumori della pelle non melanoma, mentre il caffè decaffeinato non aveva alcun effetto ed il tè aveva un effetto intermedio.

Effetti simili erano stati osservati nei topi: in questo caso l'applicazione topica di caffeina in topi ad alto rischio, sottoposti a raggi UV, inibiva la comparsa di carcinomi a cellule squamose (SCC) nel 72% dei topi.

Anche se non è ben chiara la ragione dell'effetto protettivo della caffeina, è probabile che alla base ci sia la capacità della caffeina di eliminare cellule danneggiate da UV mediante apoptosi.

Uno studio, appena pubblicato dalla rivista [PNAS](#), descrive l'uso di topi transgenici con bassi livelli di espressione del gene ATR, una chinasi di controllo della replicazione del DNA attivata da stress del DNA, considerato uno dei molti bersagli della caffeina. L'inibizione di ATR dopo stress genotossico favorisce l'apoptosi di cheratinociti e cellule tumorali con DNA danneggiato. Alla fine del periodo di osservazione i topi risultavano liberi da tumore per un tempo maggiore ed avevano 69% in meno di tumori rispetto ai controlli non modificati.

Lo studio indica l'inibizione di ATR quale possibile meccanismo per l'effetto protettivo del consumo di bevande con caffeina negli studi condotti anche negli esseri umani e suggerisce la possibilità di usare applicazioni topiche di caffeina come prevenzione di tumori della pelle indotti da raggi UV (1).

1. Kawasumi M, Lemos B, Bradner JE, et al. [Protection from UV-induced skin carcinogenesis by genetic inhibition of the ataxia telangiectasia and Rad3-related \(ATR\) kinase](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2011, 108(33):13716-21.

## Elettronica sulla pelle



Alcuni ricercatori dell'Università dell'Illinois hanno sviluppato un sensore elettronico sottilissimo con una struttura flessibile, partendo da materiali, come il silicone, che possono essere piegati senza rompersi. In pratica si tratta di un sottile strato che aderisce alla pelle come un cerotto, che può essere rimosso senza creare danni alla pelle.

Il [dispositivo](#) ospita sensori elettronici, per temperatura, tensione e segnali elettrici dal corpo, immersi in una pellicola fine, col diametro di un capello, il tutto posto su un sostegno di poliestere simile ad un tatuaggio temporaneo. Le sue dimensioni piccole rendono necessaria una minima quantità di energia per il funzionamento, energia fornita da sottili celle solari o mediante un trasmettitore "wireless".

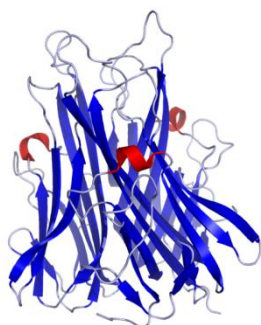
L'idea è quella di utilizzare questo dispositivo per misurare e controllare segnali elettrici prodotti da muscoli e l'attività del cervello. In questo modo sarebbe possibile fare diagnosi non invasive in

caso di apnea durante il sonno, tenere sotto controllo l'attività cardiaca nei neonati oppure stimolare i muscoli di pazienti in terapia fisica (1).

1. Kim DH, Lu N, Ma R, Kim YS, et al. Epidermal electronics. *Science*. 2011;333:838-43

## Ottobre

### **Inibitori di TNF-alfa: controllare la pelle**



Gli antagonisti del [Tumor Necrosis Factor](#) (TNF)-alfa sono utilizzati per trattare condizioni infiammatorie della pelle, articolazioni e tratto gastrointestinale. Alcuni dei loro effetti collaterali sono noti e già segnalati nei foglietti illustrativi che li accompagnano.

Il rischio di cancro della pelle non melanoma (NMSC) è stato analizzato in due studi pubblicati su riviste che si occupano di malattie reumatologiche.

Una meta-analisi svolta su 2030 articoli pubblicati e 1979 abstract presentati a congressi individuava 21 articoli e 8 abstract idonei per l'analisi. Pur non osservando un aumento di tumori non ematologici, gli autori trovavano un significativo aumento del 45% nei tumori cutanei non melanoma. I risultati suggerivano anche un aumentato rischio di melanoma. La maggior parte dei tumori cutanei compariva nel primo anno di trattamento ed il rischio non aumentava nel tempo (1).

Uno studio di coorte retrospettivo su 20648 pazienti con artrite reumatoide, inclusi nel registro nazionale dell'[US Department of Veterans Affairs](#), evidenziava che il rischio di cancro della pelle non melanoma era 1,5 volte più elevato nei soggetti trattati con inibitori di TNF rispetto a quelli trattati con altri agenti. Aumentava la sopravvivenza senza NMSC nei pazienti non trattati con farmaci biologici. Tuttavia non era osservata alcuna associazione tra durata del trattamento e aumentato rischio di NMSC (2).

Gli autori suggeriscono ai reumatologi di controllare periodicamente tutti i pazienti, in cura con inibitori di TNF, per l'eventuale comparsa di tumori cutanei e lesioni pre-cancerose. La collaborazione di dermatologi esperti potrebbe essere utile per individuare precocemente casi di NMSC in pazienti con malattie reumatologiche trattati con farmaci biologici.

1. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1895-904

2. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1431-9.

## Bio-materiali fotoregolati



Gli idrogel sono polimeri in grado di trattenere grandi quantità di acqua. Studiati come materiali utilizzabili nella costruzione di dispositivi funzionali, crescita di tessuti e come trasportatori di farmaci, sono stati sviluppati per rispondere a stimoli esterni quali cambiamenti di temperatura, fotoni, ioni, proteine e DNA. Ad esempio l'applicazione di luce può indurre modificazioni morfologiche di polimeri e gel permettendo, ad esempio, il rilascio di sostanze contenute all'interno degli idrogel.

Un gruppo di ricercatori ha sviluppato un idrogel funzionale contenente DNA, il cui comportamento può essere modulato modificando la lunghezza d'onda di radiazioni UV. Molecole di [Azobenzene](#) legate ad uno scheletro di DNA possono passare da uno stato cis ad uno stato trans passando da luce visibile (450nm) a raggi UV (350nm) e viceversa. L'idrogel formato da queste molecole può quindi passare da uno stato solido ad uno stato liquido rilasciando eventuali sostanze intrappolate nel reticolo del polimero. Questo sistema rappresenta un utile mezzo per la somministrazione di farmaci in terapie mirate ed in applicazioni biotecnologiche (1).

1. Kang H, Liu H, Zhang X, et al. [Photoresponsive DNA-cross-linked hydrogels for controllable release and cancer therapy](#). *Langmuir*. 2011;27:399-408.

## Novembre

### Pulito o sterile?





Che potessero essere proprio i medici a trasmettere infezioni ai pazienti fu compreso in passato da Oliver Wendell Holmes e Ignaz Semmelweis studiando le pericolose febbri puerperali, frequenti nelle donne che partorivano negli ospedali nella metà del 1800. In un dipinto del 1875 [Thomas Eakins](#) rappresentava una operazione chirurgica: i chirurghi sono vestiti normalmente, operano a mani nude senza mascherine o altra barriera protettiva. Da allora i medici, soprattutto i chirurghi, utilizzano varie tecniche per ridurre la trasmissione di agenti infettivi ai pazienti.

Una review pubblicata dalla rivista [JAAD](#) ha esaminato la letteratura relativa all'efficacia delle misure protettive utilizzate dai chirurghi per evitare infezioni nei pazienti. In particolare l'articolo valuta le evidenze relative all'uso di guanti sterili, mascherine e cuffie per capelli, sovrascarpe, scarpe dedicate e camici analizzando gli articoli pubblicati e i risultati degli studi clinici e cercando di trarre conclusioni valide nel caso di ambulatori chirurgici dermatologici (1).

**Guanti:** l'introduzione dei guanti in chirurgia ha sicuramente garantito una diminuzione nelle infezioni anche se non esistono a proposito studi controllati. La presenza di perforazioni non sembra associata ad infezioni. Per il confronto tra guanti sterili e guanti puliti esiste un solo studio retrospettivo che non evidenzia differenze nelle infezioni chirurgiche.

**Mascherine:** non è dimostrato che l'uso delle mascherine riduca la carica batterica nella sala operatoria, nè che vengano ridotte le infezioni chirurgiche. In generale gli stafilococchi provenienti dall'orofaringe sono pochi rispetto a quelli presenti sulla pelle.

**Copricapo:** barbe e capelli non sembrano aumentare il livello delle contaminazioni nelle sale operatorie nè l'uso di copricapo sembra aver fatto diminuire le infezioni chirurgiche.

**Camici:** già nel 1948 i camici di cotone erano considerati una scarsa barriera contro i batteri. In seguito sono stati prodotti camici con altri materiali anche se oggi non esiste uno standard accettabile per il tipo di camice chirurgico da usare.

**Scarpe e sovrascarpe:** sicuramente le scarpe normali trasportano più batteri rispetto alle scarpe professionali ma in effetti mancano studi che dimostrino diminuzione di infezioni chirurgiche con l'uso di scarpe dedicate. Lo stesso si può dire per l'uso di sovrascarpe, anzi in alcuni casi si è visto un aumento delle contaminazioni a livello delle mani.

Si scopre anche che fin dal 1959 Shooter esprimeva dubbi sul valore delle mascherine chirurgiche nella prevenzione delle infezioni (2) e che ad oggi pochi studi controllati permettono di affermare con sicurezza che l'uso di abbigliamento dedicato protegga i pazienti dalle infezioni negli ambulatori chirurgici dermatologici, dove invece risulta più importante la pulizia.

1. Eisen DB. Surgeon's garb and infection control: what's the evidence? J Am Acad Dermatol. 2011;64:960.e1-20. Review.
2. Shooter RA, Smith RA, Smith MA, et al. A study of surgical masks. Br J Surg. 1959;47:246-9.

# Dicembre

## La pelle imperfetta e le allergie



Il ricercatore inglese Irwin McLean racconta in un articolo come, sequenziando il gene FLG, codificante per la proteina filaggrina, alla ricerca di mutazioni in pazienti affetti da [Ittiosi volgare](#), il suo gruppo di ricerca sia riuscito a trovare un collegamento tra un difetto della barriera epidermica e la comparsa di allergie a livello cutaneo e respiratorio (1).

La filaggrina (filament-aggregating protein) è una grossa proteina che aiuta i cheratinociti a formare e mantenere idratato lo strato più esterno della pelle, lo strato corneo. Il precursore della filaggrina, la profilaggrina, è una proteina insolubile, dalla cui digestione derivano peptidi di filaggrina che, aggregandosi alle cheratine e altri filamenti intermedi, favoriscono la trasformazione dei cheratinociti durante il processo di corneificazione. Nello strato corneo la filaggrina si degrada in aminoacidi importanti per l'idratazione della pelle.

Nell'ittiosi volgare particolari mutazioni del gene FLG impediscono la corretta produzione della filaggrina determinando rotture nella barriera cutanea. La presenza del gene mutato inoltre è fortemente associato alla presenza di eczema con una predisposizione a sviluppare allergie.

Anche nella [Sindrome di Netherton](#), una sindrome cutanea di origine genetica, ad una pelle fragile si associano forme atopiche. Una particolare variante del gene SPINK5, mutato nei portatori della sindrome di Netherton, risulta associata ad eczema ed asma in famiglie con atopia, che non hanno la Sindrome di Netherton.

Eczema ed asma sarebbero quindi la conseguenza di una eccessiva fragilità della pelle.

Una barriera epidermica intatta è in grado di tenere fuori dal corpo allergeni, patogeni ed irritanti chimici. Lesioni nella barriera epidermica possono invece favorire la penetrazione di allergeni nel corpo, che andrebbero ad attivare il sistema immunitario, determinando reazioni allergiche: un fenomeno noto come “la marcia dell’atopia”.

Il lavoro dei ricercatori tende oggi ad individuare terapie adeguate a sostenere l'integrità dell'epitelio come un mezzo per curare le allergie. Alcuni tipi di antibiotici, gli aminoglicosidi, sono in grado di correggere le mutazioni genetiche alla base dell'ittiosi volgare: si tratta dei cosiddetti “readthrough drugs”, farmaci che renderebbero le cellule capaci di produrre filaggrina funzionante.

Un altro modo per rafforzare l'epitelio è aiutarlo ad autoripararsi. Nei pazienti asmatici l'epitelio delle vie aeree riesce in vitro a rigenerarsi in presenza di fattori di crescita. Un gruppo di ricerca sta provando sicurezza ed efficacia del fattore di crescita dei cheratinociti (KGF) su pazienti con asma,

mentre un'altra ricerca sembra confermare, in un modello animale, che KGF è in grado di ridurre l'infiammazione e la permeabilità dell'epitelio rendendolo più resistente ai danni da allergeni (2).

1. <http://f1000.com/reports/m/3/2/pdf>
2. [http://www.nature.com/nature/journal/v479/n7374\\_supp/pdf/479S12a.pdf](http://www.nature.com/nature/journal/v479/n7374_supp/pdf/479S12a.pdf)

## Prudenza con i farmaci



E' spesso difficile per pazienti e medici immaginare che una visita medica si concluda senza la prescrizione di un qualche farmaco, possibilmente di ultima generazione. Un gruppo di medici, farmacisti ed educatori inglesi ha cercato di stabilire alcuni "Principi di prescrizione conservativa", una serie di consigli per aiutare i medici, soprattutto quelli con minore esperienza, ad opporsi alla pressione delle case farmaceutiche e alle aspettative, a volte poco realistiche, dei pazienti (1).

## Pensare oltre i farmaci

1. Prima di prescrivere un farmaco consigliare esercizi fisici, cambiamenti nella dieta, evitare il fumo, applicazione di apparecchi ortopedici o chirurgia se necessario. Per condizioni come ipertensione, diabete, insonnia, dorsalgia, artrite e mal di testa è possibile utilizzare all'inizio misure non farmacologiche.
2. Considerare che all'origine di un problema possono esserci cause trattabili e non passare subito al trattamento dei sintomi con un farmaco.
3. Cercare di prevenire piuttosto che limitarsi a trattare i sintomi o la malattia in stadio avanzato.
4. In alcuni casi è consigliabile seguire il paziente con assiduità invece di prescrivere farmaci che potrebbero confondere il quadro clinico. Ad esempio in presenza di rinosinusite, otite media con effusione, cancro della prostata, cancro ovarico recidivante, calcoli renali, dorsalgia e molti cancro ematologici.

## Utilizzare differenti strategie di prescrizione

1. Usare pochi farmaci ed imparare ad usarli bene. L'uso di un numero ristretto di farmaci consente di conoscerli in maniera più approfondita. Molti studi hanno mostrato che un formulario limitato è associato ad una più alta qualità di prescrizione e limita i possibili errori.
2. Evitare il passaggio frequente a nuovi farmaci in mancanza di chiare evidenze.

3. Essere scettici sulle terapie personalizzate.
4. Quando possibile iniziare il trattamento usando un farmaco alla volta. Usare più farmaci per curare differenti malattie non permette di individuare il farmaco responsabile di eventi avversi, ad esempio rash cutanei.

### **Mantenere alta la vigilanza sugli eventi avversi**

1. Diventare un esperto delle reazioni avverse dovute ai farmaci prescritti. Considerare che qualunque problema riportato dal paziente potrebbe essere dovuto al farmaco.
2. Educare i pazienti sui possibili eventi avversi in modo che possano riconoscerli il prima possibile.
3. Fare attenzione ai trattamenti usati per evitare sintomi da astinenza.

### **Considerare i nuovi farmaci con attenzione e scetticismo**

1. Raccogliere informazioni sui nuovi farmaci da fonti attendibili e indipendenti evitando i rappresentanti farmaceutici o gli esperti con conflitti d'interesse.
2. Non essere precipitosi nell'uso di farmaci appena commercializzati.
3. Accertarsi che il nuovo farmaco determini un miglioramento reale degli esiti clinici non limitato a marcatori parziali che non si traducono in benefici clinici.
4. Vigilare sulla precisione delle indicazioni dei farmaci.
5. Non essere sedotti da farmaci promettenti da un punto di vista teorico ma che potrebbero essere poco efficaci nella realtà.
6. Fare attenzione agli studi che riportano risultati selezionati a favore dei farmaci usati.

### **Lavorare con i pazienti in maniera condivisa**

1. Non accettare in maniera acritica le richieste pressanti dei pazienti di farmaci fortemente pubblicizzati.
2. Evitare di prescrivere farmaci in più senza considerare la possibilità che i pazienti non seguano le cure.
3. Evitare di ripetere prescrizioni per farmaci che in precedenza non hanno funzionato o hanno dato reazioni avverse.
4. Interrompere i trattamenti che non stanno funzionando o che non sono più necessari.
5. Lavorare con i pazienti che apprezzano trattamenti farmacologici più conservativi.

### **Considerare gli effetti a lungo termine dei farmaci**

1. Andare oltre gli effetti a breve termine ma considerare anche i possibili benefici e rischi in un periodo di tempo più ampio.
2. Cercare opportunità per migliorare i sistemi di prescrizione e cambiamenti che rendono le prescrizioni e medicazioni più sicure.

1. Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, et al. Principles of conservative prescribing. Arch Intern Med. 2011 Sep 12;171(16):1433-40.

## Il 2011 del CentroStudiGISED

Quasi alla fine del 2011 cerchiamo di riassumere le attività del CentroStudiGISED: progetti di ricerca nuovi e conclusi, i congressi organizzati, le informazioni scientifiche che quasi ogni settimana vengono pubblicate sui diversi siti Internet ed altro.

Con il nome di [Reshaping Dermatology](#) il CentroStudiGISED ha inteso promuovere una serie di iniziative destinate a favorire l'innovazione ed un nuovo modo di intendere i sistemi di cura nel settore dermatologico. A tal fine sono stati organizzati alcuni congressi che hanno trattato argomenti importanti per la ricerca clinica dermatologica: *La dermatologia del trapianto* (Bergamo, 4/03/2011), *La psoriasi in Italia oltre lo Psocare* (Bergamo, 23/09/2011) ed il tradizionale *Meeting annuale GISED* (Vicenza, 18/11/2011).

Per il [Progetto React-Lombardia](#), dedicato agli eventi avversi cutanei dovuti a farmaci, è stato invece organizzato il congresso *Reazioni cutanee gravi avverse a farmaci: Diagnosi e trattamento* (Milano, 28/11/2011).

Sul sito [www.centrostudigised.it](http://www.centrostudigised.it) segnaliamo, nella sezione dei [Calcolatori Clinici](#), il calcolatore del PASI che offre la possibilità di misurare il proprio PASI, un indice creato per valutare la gravità delle lesioni psoriasiche e la loro estensione.

La sezione [Arte e Dermatologia](#) si è notevolmente ampliata: sono ad oggi 18 i dipinti che possono essere osservati nella Galleria online, una raccolta di opere d'arte che rappresentano malattie dermatologiche.

Continui gli aggiornamenti scientifici attraverso la pubblicazione di pillole informative, approfondimenti e news scientifiche e di attualità sanitaria. Importante la segnalazione di siti utili e congressi per dermatologi.

Nella sezione [Il dermatologo risponde](#) sono state aggiunte altre pagine dedicate a Idrosadenite Suppurativa e Pediculosi, allargando così il numero di condizioni dermatologiche che vengono descritte attraverso una breve scheda comprendente le terapie in uso e quelle in studio.

Sul sito del Progetto React-Lombardia è possibile, nella sezione [Segnali dalla FDA](#), conoscere i farmaci per i quali la FDA ha ricevuto segnalazioni di gravi eventi avversi cutanei.

Più di 310 utenti seguono la pagina [Facebook](#) del CentroStudiGISED dove, oltre agli aggiornamenti del sito, vengono inserite notizie scientifiche o informazioni utili.

Tra i nuovi progetti avviati nel 2011 ricordiamo:

- [Studio clinico TEPSO®](#)
- [Studio sulla dermatite erpetiforme](#)

In preparazione invece lo studio Oncoskin, sulla diagnosi e gestione delle reazioni cutanee da farmaci oncologici.

Infine segnaliamo la nascita dei [Punti Clinici](#), dove accanto alle normali prestazioni, vengono forniti trattamenti gratuiti per alcune complicanze invalidanti in pazienti trapiantati d'organo ed oncologici avanzati ed in soggetti trapiantati d'organo.

Ed altro ancora che potrete scoprire direttamente sul sito oppure iscrivendovi alla Newsletter del CentroStudiGISED.

**Grazie a tutti e Auguri di Buone Feste dal CentroStudiGISED**