

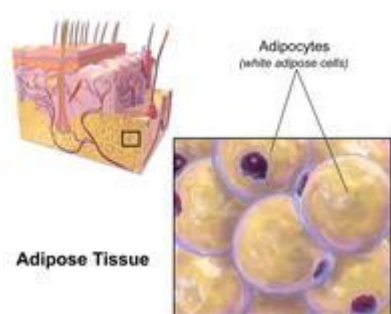
Pillole di dermatologia 2015

Una raccolta di tutte le *Pillole di Dermatologia* pubblicate nel 2015 sul sito del CentroStudiGISED.

Gennaio

Grasso e infezioni della pelle

Pubblicata il 26/1/2015



Una delle funzioni della pelle è quella di fare da barriera all'entrata di patogeni nell'organismo. Quando si apre un varco nella pelle, molte cellule presenti negli strati cutanei intervengono ad arginare il tentativo di colonizzazione batterica: cellule epiteliali, mast cell e leucociti sono le prime ad intervenire prima dell'arrivo di neutrofili e monociti. La crescita dei patogeni viene limitata subito dalla produzione di peptidi antimicrobici da parte delle cellule residenti nella cute.

Un articolo pubblicato dalla rivista [Science](#) evidenzia che un ruolo importante nella difesa dell'ospite dall'infezione microbica sarebbe svolto anche dagli adipociti cutanei. Studi precedenti avevano evidenziato che in presenza di patogeni gli adipociti producono Il-6, una citochina che stimola la produzione di epcidina, un batteriostatico.

Il principale patogeno causa di infezioni anche gravi della pelle e dei tessuti molli (es. cellulite e fascite) è lo *Staphylococcus aureus*.

Gli autori hanno usato iniezioni sottocutanee di MRSA (*S. aureus* meticillina resistente) in topi osservando una veloce e inaspettata espansione della popolazione di adipociti nello strato adiposo sottocutaneo. Gli adipociti aumentavano sia in numero che in dimensione, determinando una crescita del tessuto adiposo dovuta quindi sia a ipertrofia che a proliferazione delle cellule.

Tale accrescimento sarebbe dovuto alla presenza del fattore di trascrizione [ZFP423](#) che a sua volta controlla un altro fattore di trascrizione detto [PPAR- \$\gamma\$](#) . Utilizzando topi con una mutazione in ZFP423 o inibendo PPAR- γ è stata evidenziata la necessità dei due fattori nell'espansione degli adipociti nel derma in risposta ad infezione da MRSA. Si è visto inoltre che animali con adipogenesi non funzionante non erano in grado di produrre catelicidina, uno specifico peptide antimicrobico attivo contro *S. aureus*, sempre dopo infezione da MRSA.

Sarebbe quindi la catelicidina la principale proteina anti-stafilococco controllata dall'adipogenesi.

Gli autori hanno poi voluto studiare gli effetti di una dieta ricca di grassi sulla produzione di catelicidina osservando un suo aumento ad opera degli adipociti proliferanti.

Questo sembrerebbe in contrasto con l'associazione vista nell'uomo tra obesità e aumentato rischio di infezioni della pelle e dei tessuti molli, ma potrebbe essere spiegato da una difettosa produzione di AMP (antimicrobial peptides) da parte degli adipociti maturi. Inoltre la catelicidina, che ha anche una attività proinfiammatoria negli adipociti, potrebbe partecipare all'infiammazione cronica osservata nei soggetti obesi.

La scoperta del ruolo degli adipociti nella produzione di catelicidina potrebbe fornire nuovi bersagli terapeutici specifici per incrementare la resistenza alle infezioni cutanee da *S. aureus*.

1. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev.* 2013;14:771-9.
2. Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Hata T, et al. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science.* 2015;347:67-71.

AIFA e ricerca indipendente

Publicata il 26/1/2015



L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha tra le sue finalità quella di finanziare un [programma](#) di ricerca indipendente dei farmaci. Il primo bando è stato avviato nel 2005 e nei due anni successivi il programma ha funzionato perfettamente, permettendo l'avvio di numerosi progetti di ricerca in tempi rapidi: da sei a dieci mesi a partire dalla pubblicazione del bando nella Gazzetta Ufficiale.

Dopo il 2008 si è osservato invece un graduale ritardo nella pubblicazione dei bandi accompagnato da un prolungamento dei tempi di valutazione dei progetti di ricerca presentati. Nel 2010 dalla pubblicazione al termine della valutazione sono passati 18 mesi mentre per il [bando del 2012](#) il processo di valutazione sembra ancora a metà del suo percorso.

Eppure i bandi precedenti hanno prodotto risultati importanti pubblicati su riviste internazionali e soprattutto hanno permesso, ad esempio, di valutare l'efficacia di una terapia genica per una grave immunodeficienza ([ADA-Scid](#)) oppure di confrontare un nuovo farmaco per la cura del tumore polmonare con un chemioterapico tradizionale (erlotinib contro docetaxel), giungendo alla conclusione che il farmaco nuovo, pur molto costoso, produceva esiti peggiori rispetto al farmaco già in uso. Consentendo così anche un notevole risparmio al SSN (vedi [qui](#)).

Il 2 febbraio 2015, i 16 ricercatori responsabili delle lettere d'intenti selezionate per la seconda fase del bando AIFA 2012 hanno inviato una [lettera](#) al Ministro della Salute, al Presidente e al Direttore dell'AIFA, chiedendo di avere notizie sui tempi delle procedure di valutazione, visto che la risposta era prevista per il Luglio 2013.

Un grave ritardo che pregiudica e rallenta il lavoro dei gruppi di ricerca in attesa di una risposta e impedisce di rispondere in tempi brevi ai quesiti clinici oggetto dei progetti presentati, con potenziali danni per il SSN e per i pazienti.

La ricerca indipendente ha bisogno di risposte in tempi brevi per continuare a esistere (1,2).

1. [Traversa G. I ritardi della ricerca indipendente AIFA. Ric&Pra 2014;30:270-272](#)
2. <http://politichedelfarmaco.it/ricerca-pratica/ricerca-indipendente-indicatore-di-etica-progresso-diritti-e-doveri/>

Febbraio

Porfiria cutanea tarda: come ne parlano i pazienti

Pubblicata il 20/2/2015



Le [porfirie](#) sono malattie derivanti da un parziale deficit enzimatico lungo la via metabolica che porta alla sintesi dell'eme. Sono distinte in forme acute e forme non acute. Le ultime sono caratterizzate dalla comparsa di sintomi cutanei e comprendono: la porfiria cutanea tarda (PCT), la protoporfiria eritropoietica (EPP) e la rara porfiria eritropoietica congenita (CEP) anche conosciuta come malattia di Günther.

La porfiria cutanea tarda è la forma più comune e si presenta con fragilità cutanea, ipertricosi, formazione di vescico-bolle in aree fotoesposte, pigmentazione. Può essere acquisita o ereditata. La maggior parte dei pazienti presenta danno delle cellule epatiche con elevato carico di ferro correlato ad abuso di alcool, epatite C e mutazioni del gene HFE (emocromatosi). Il trattamento prevede l'esecuzione di salassi per ridurre il ferro e la somministrazione di idrossiclorochina a basso dosaggio.

Per migliorare il trattamento di questa malattia che spesso ha un impatto negativo sulla qualità della vita, il [Norwegian Porphiria Centre](#) (NAPOS), un centro di ricerca specializzato nella diagnosi e trattamento della porfiria, ha condotto uno studio qualitativo sulle esperienze soggettive dei pazienti su sintomi, trattamento, follow-up, prevenzione della malattia.

L'approccio qualitativo utilizzato, la cosiddetta "descrizione interpretativa", si basa sull'uso di gruppi di discussione: 21 partecipanti con sintomi di porfiria cutanea tarda negli ultimi cinque anni, dopo aver seguito un seminario su sintomi e trattamenti, erano divisi in tre gruppi di discussione e sottoposti ad interviste.

Ogni gruppo di discussione affrontava un tema specifico: esperienza di sintomi, trattamento, attese future.

Per il primo tema trattato le risposte mostravano un'ampia variabilità nelle esperienze descritte dai pazienti: alcuni alla comparsa dei primi sintomi tendevano ad attribuirli a cause diverse, ritardando

così la consultazione medica e quindi la diagnosi. Molti affermavano di essersi rivolti ad un medico sentendo i commenti sullo stato della loro pelle. In alcuni casi i pazienti si rivolgevano a medici non specializzati e le diagnosi non erano subito esatte.

In altri casi i sintomi erano invece molto gravi e la condizione era descritta come un vero e proprio incubo, un film dell'orrore. E la vita quotidiana diventava molto difficile.

Un sintomo ricorrente descritto era il prurito, segno dell'innalzamento delle porfirine nel sangue, in genere di notte dopo essere andati a letto. Il prurito determinava problemi di insonnia, sanguinamento della pelle fragile, allungando i tempi di guarigione e aumentando la probabilità di infezioni. Alcuni indossavano guanti durante la notte.

Per il secondo tema, una volta fatta la diagnosi i pazienti scoprivano che la malattia non era solo una malattia della pelle ma diventava una malattia del sangue da trattare con il salasso, e/o una malattia genetica e tenevano sotto controllo i valori di ferritina per valutare la necessità dei trattamenti. I pazienti iniziavano a sospettare che, accanto a sintomi sistemici realmente dovuti a PTC, anche altri sintomi fossero correlati alla malattia.

Nel terzo gruppo la discussione riguardava la gestione della PCT e le strategie preventive. La malattia era considerata cronica e secondo alcuni questo significava frequenti controlli, stile di vita adeguato, evitando il sole e l'alcool. La frequenza dei controlli del livello di ferritina nel sangue variava tra i partecipanti, da mai a più volte all'anno. Alcuni affermavano di conoscere i rischi correlati all'uso di alcool, all'esposizione al sole ed altro ma cercavano di essere moderati senza rinunciare a tutto.

Il modo più efficace per alleviare i sintomi era considerata la flebotomia anche se non tutti i partecipanti descrivevano allo stesso modo l'esperienza: per alcuni era una cosa facile mentre altri presentavano problemi come la fatica, modifica delle proprie abitudini nel giorno del trattamento, o panico nel momento in cui l'ago era inserito in vena.

Tra i risultati di questo studio è importante evidenziare che molti pazienti riportavano il prurito come un sintomo importante, che l'esperienza dei sintomi poteva variare dalla pelle fragile fino a una descrizione da incubo e che, iniziando a considerare la malattia non solo cutanea, aumentava la tendenza ad attribuire alla condizione molti altri sintomi sistemici (1).

1. Andersen J, Gjengedal E, Sandberg S, Råheim M. A skin disease, a blood disease or something in between? An exploratory focus group study of patients' experiences with porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol.* 2015 ;172:223-9.

Marzo

Le bambole Daruma e il vaiolo

Pubblicata il 6/3/2015



Nel Giappone che si affacciava alla modernità, quando i vaccini non erano ancora stati scoperti, per proteggere i bambini dal vaiolo si utilizzavano delle bambole, le Daruma.

Le bambole Daruma erano in un certo senso dei portafortuna che i bambini dovevano portare addosso per evitare il contagio del vaiolo.

Le bambole prendono il loro nome dal monaco Bodhidharma (in giapponese Daruma), considerato il fondatore della tradizione buddista Chan/Zen e uno dei soggetti preferiti dagli artisti che utilizzavano lo stile pittorico di pittura ad inchiostro (in giapponese sumi-e (墨絵) e suibokuga (水墨画)).

La diffusione del buddismo in Giappone dalla vicina Cina portò ad un cambiamento nella rappresentazione del monaco patriarca che da Bodhidharma diventa Daruma e da monaco si trasforma in una divinità contro le epidemie di vaiolo e non solo.

Inserito nella cultura popolare giapponese, il severo monaco buddista prende le sembianze di una bambola dondolante e colorata: di questa trasformazione parla Bernard Faure in suo articolo pubblicato dalla rivista Japan Review, pubblicazione [dell'International Research Centre for Japanese Studies](#) (1).

Bodhidharma era un missionario che dall'India si portò in Cina dove fondò il Buddismo. Era considerato un essere degno di venerazione (arhat), quasi un Buddha vivente. Secondo la tradizione giapponese ad un certo punto si spostò in Giappone e con il passare dei secoli iniziò ad essere rappresentato come una divinità senza gambe, una bambola talismano dondolante, di colore rosso, capace di "cadere sette volte e rialzarsi otto volte" riferendosi alla leggenda secondo la quale il monaco sarebbe stato in meditazione per nove anni perdendo in tal modo l'uso delle gambe.

Le bambole Daruma, oltre ad assumere differenti significati simbolici di natura sessuale, vengono associate alla capacità di guarigione dalle malattie e, prima di diventare delle semplici bambole, erano considerate dei portafortuna da porre sugli altari nelle case oppure utilizzate per proteggere gli allevamenti dei bachi da seta.

Nel periodo cosiddetto Edo (dal 1600 al 1868) le Daruma erano diventate protettrici contro il vaiolo, con il ruolo di tenere d'occhio i demoni del vaiolo tenendoli lontani dai bambini: sembra che agli dei del vaiolo piacesse il colore rosso e l'offerta di bambole rosse aveva il potere di riappacificarli. Bambole Daruma erano date ai bambini malati, inoltre il loro colore rosso ricordava il morbillo, tipica malattia infettiva infantile. Le epidemie di vaiolo erano frequenti in Giappone e naturalmente non esistevano misure preventive o cure possibili, oggi le bambole Daruma continuano a svolgere il loro compito di amuleti portafortuna, mentre al vaiolo ci ha pensato il vaccino (2).

1. Bernard Faure, [From Bodhidharma to Daruma: The Hidden Life of a Zen Patriarch](#), Japan Review No. 23 (2011), pp. 45-71
2. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/vaiolo/vaiolo.asp#vaccino>

Test cutanei per Alzheimer e Parkinson?

Pubblicata il 27/3/2015



Alcuni ricercatori messicani hanno individuato probabili marcatori cutanei associati a malattie neurodegenerative quali morbo di Alzheimer (AD) e morbo di Parkinson. Secondo i loro studi, ancora ad uno stadio iniziale, sarebbe possibile attraverso una semplice biopsia cutanea diagnosticare le due malattie ad uno stadio precoce misurando alcuni marcatori presenti nella pelle dei pazienti malati e non presenti nei controlli sani (1).

Entrambe le malattie neurodegenerative sono caratterizzate da un anormale accumulo di proteine ripiegate in maniera incorretta. Questo accumulo determina a sua volta una serie di alterazioni cellulari con malfunzionamento e morte delle cellule nervose. Nel morbo di Parkinson si osserva ad esempio l'accumulo di una proteina detta α -sinucleina nei neuroni del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Aggregati della proteina sono presenti anche fuori dal SNC, nelle terminazioni nervose nel cuore, tratto digestivo e pelle (2).

Nel morbo di Alzheimer sintomi principali sono la perdita di memoria, la deposizione di placche di peptide beta-amiloide, lo sviluppo di intrecci neurofibrillari di proteina p-tau iperfosforilata, etc. Ad oggi la diagnosi di AD si basa su test neuropsicologici ed esclusione di demenza correlata all'età. Ma la sicurezza della diagnosi è possibile solo attraverso l'osservazione diretta della placche amiloidi e intrecci neurofibrillari nel cervello, quindi dopo autopsia.

Una diagnosi precoce della malattia permetterebbe di iniziare prima i trattamenti, rallentando la progressione della stessa. Questo ha stimolato la ricerca di marcatori della malattia che, secondo il National Institute on Aging, dovrebbero avere una sensibilità $>85\%$ per rilevarla ed una specificità $>75\%$ per differenziarla da altre malattie simili. Sarebbe soprattutto importante la capacità di rilevare la malattia in uno stadio precoce e l'uso di campioni prelevati da tessuti periferici senza richiedere procedure invasive.

Alcune delle alterazioni viste nel tessuto nervoso dei malati di AD sono presenti anche in altri tessuti periferici come sangue e pelle. Tra i biomarcatori del sangue promettenti per la diagnosi precoce di AD possiamo considerare molecole di segnalazione quali PKC (protein kinase C), il cui pathway risulta distrutto nei pazienti con AD ed il cui livello risulta diminuito nelle cellule rosse del sangue. Così la GSK-3 (Glycogen-synthase Kinase-3) che invece risulta aumentata nelle cellule bianche del sangue. Altri marcatori risultano alterati nelle piastrine.

Per quanto riguarda la pelle numerose evidenze sostengono l'ipotesi di un "asse cervello-pelle" per cui alterazioni cerebrali possono avere conseguenze in tessuti periferici di origine ectodermica, come la pelle. È stato osservato che la secrezione di peptide beta-amiloide è alta nei fibroblasti cutanei di pazienti con AD

rispetto ai controlli sani. Altre anomalie rilevate nella pelle e collegate al morbo di Alzheimer sono ad esempio: difettosi isozimi di PKC, aumentato legame di folato, anomalie in alcune cascate di segnalazione come MAPK, Erk1/2, alterata conformazione di p53, alterazione nell'elaborazione del colesterolo, etc. (3).

Uno studio, che sarà presentato al prossimo American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting in Washington, D.C. nel mese di Aprile 2015, afferma che sarebbe stato individuato un test cutaneo in grado di rilevare anomali livelli di alcune proteine in casi di morbo di Parkinson e di Alzheimer.

Nello studio, condotto su un numero limitato di pazienti, biopsie cutanee eseguite su 20 persone con Alzheimer, 16 con Parkinson, 17 con demenza e 12 controlli sani hanno evidenziato livelli di proteina p-tau sette volte superiori nei soggetti con Alzheimer e Parkinson, mentre i soggetti con Parkinson presentavano livelli otto volte superiori di α -sinucleina rispetto ai soggetti sani.

Come gli stessi ricercatori hanno affermato, è necessario continuare e ampliare la ricerca su un numero maggiore di casi.

1. http://www.eurekalert.org/pub_releases/2015-02/aaon-stm021215.php
2. Rodríguez-Leyva I, Calderón-Garcidueñas AL, Jiménez-Capdeville ME, et al. α -Synuclein inclusions in the skin of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1: 471-8.
3. Khan TK, Alkon DL. Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 44: 729-44.

Aprile

Cartografia cutanea

Pubblicata il 24/4/2015



La composizione della pelle umana dipende dalle cellule che la compongono, dai microrganismi che la abitano e dalle molecole provenienti dall'ambiente esterno. Ma sono tante le cose che non conosciamo. Ad esempio è possibile che tutti i prodotti che usiamo per l'igiene personale, i vestiti che indossiamo ed il cibo che mangiamo possano influenzare la composizione chimica della nostra pelle. L'ambiente chimico che caratterizza la nostra pelle può influenzare lo sviluppo di comunità di microbi di cui sappiamo ancora poco, ma che sono importanti per la funzione immunitaria e per la salute della pelle.

Conoscere l'aspetto topografico della superficie cutanea, in particolare dello strato corneo, permetterebbe di avere informazioni sull'ambiente chimico su cui risiedono i microbi e sul modo in cui essi possono modificarlo. In passato studi di spettrometria di massa hanno permesso di identificare composti presenti sulla pelle umana, ma si è trattato di studi su aree limitate che non potevano estendersi all'intera superficie del corpo.

Un gruppo di ricercatori ha sviluppato un metodo per visualizzare la composizione chimica e la composizione della comunità microbica della pelle umana mediante la creazione di mappe topografiche tridimensionali (3D).

Due volontari, un uomo ed una donna, sono stati reclutati e circa 400 campioni, per due volte, sono stati prelevati dalla pelle di metà del corpo, usando bastoncini di cotone. Metà dei campioni sono stati sottoposti ad analisi mediante spettrometria MALDI-TOF (Matrix assisted laser desorption/ionization TOF) per la ricerca di metaboliti, peptidi e proteine e mediante UPLC-QTOF (Ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time of flight) per la ricerca di piccole molecole e metà a sequenziamento di 16S rRNA ribosomale procariotico per individuare i batteri presenti nello stesso posto.

L'analisi dei dati raccolti ha permesso di costruire una dettagliata mappa tridimensionale della presenza e distribuzione di metaboliti, peptidi e batteri sulla superficie cutanea dei due individui considerati.

Tra le cose osservate l'importanza dei prodotti di bellezza e di igiene sulla composizione molecolare dello strato più esterno della pelle. Inoltre molte delle molecole individuate sulla pelle risultano al momento non caratterizzate. Esse potrebbero derivare da: molecole di origine alimentare non presenti nei database di riferimento, modificazioni enzimatiche o indotte da luce o aria di molecole non osservabili nelle colture cellulari, e prodotti di bellezza usati in passato ma non inclusi nell'analisi.

Lo sviluppo di queste mappe permetterà di studiare meglio le relazioni presenti sulla pelle umana tra igiene, popolazioni microbiche e ambiente consentendo di creare modelli predittivi di fenotipi cutanei correlati alla salute individuale (1).

1. Bouslimani A, Porto C, Rath CM, et al. [Molecular cartography of the human skin surface in 3D](#). Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 30.

Maggio

Farmaci innovativi: per tutti?

Pubblicata il 18/5/2015

I determinanti sociali della salute sono fattori di varia natura, quali ad esempio la povertà, una istruzione carente, la precarietà del lavoro, che possono comportare condizioni di disuguaglianza nello stato di salute di una popolazione.

Da alcuni anni sono in corso studi ed osservazioni sull'influenza delle disuguaglianze sociali sulla salute delle popolazioni, sia paragonando le nazioni più sviluppate con le popolazioni più povere che analizzando le differenze all'interno delle nazioni più ricche.



Se esiste una notevole differenza ad esempio tra l'aspettativa di vita tra un bambino che nasce in Svezia o in Giappone e un bambino che nasce in Africa, vari studi hanno individuato gradienti sociali anche all'interno di nazioni ricche come l'Inghilterra o l'Italia.

Secondo la definizione di [Margherita Whitehead](#) "il termine disuguaglianza in medicina ha una dimensione sia morale che etica e si riferisce a differenze che sono evitabili e non necessarie, oltre che inique ed ingiuste".

Per capire se anche in campo dermatologico sussistono differenze evitabili nella utilizzazione ad esempio di farmaci di nuova generazione, i cosiddetti farmaci biologici, nel trattamento della psoriasi, è stata eseguita una analisi dei determinanti della prescrizione dei farmaci biologici utilizzando i dati dell'ex-registro [Psocare](#).

I dati disponibili in Psocare riguardano caratteristiche demografiche e generali, determinanti dello status sociale, durata e gravità della malattia (PASI), presenza di comorbidità e altre forme di psoriasi.

La popolazione in studio comprendeva 12.838 pazienti maggiorenni di entrambi i sessi, a cui è stato assegnato un farmaco sistemico per la psoriasi. Al 43% dei pazienti analizzati era stato assegnato un farmaco biologico, mentre al restante 57% un farmaco sistemico convenzionale.

Tra i determinanti della prescrizione individuati nei pazienti trattati o meno con farmaci biologici, come fattori associati a possibili disuguaglianze sociali, sono stati considerati il livello di educazione e il grado di occupazione.

Tra i pazienti di Psocare con livello di educazione scolastica elementare e media inferiore rispettivamente il 35.4 % ed il 41.0% veniva trattato con farmaci biologici mentre passando a livelli superiori, media superiore e università/dottorato la percentuale diventava del 45% e 48%.

Considerando il livello di occupazione, anche in questo caso si osservava una differenza tra diversi tipi di occupazioni e trattamento con farmaci biologici: solo il 36.6% degli operai generici e agricoltori contro il 51% di manager e liberi professionisti era stato trattato con farmaci biologici.

Inoltre misurando la relazione tra livello di educazione e gravità della psoriasi (PASI), si osservava che in questo caso il PASI tendeva ad essere più alto nei pazienti con educazione elementare (31.5%), passando al 28.6% nei pazienti con educazione media inferiore fino al 24.7% nei pazienti con educazione superiore/università. Un trend che rende, quindi, ancora più inique le disuguaglianze osservate.

I ricercatori del CentroStudiGISED, autori dello studio presentato all'ultimo congresso della [SIDeMaST](#), riportano nelle loro conclusioni che "esistono disuguaglianze nella salute che correlano con fattori di natura socioeconomica (lavoro, istruzione, reddito, etc") e che "nel contesto dermatologico i farmaci innovativi per la psoriasi rappresentano un esempio di disuguaglianza legata a fattori socio-economici, sia da un punto di vista di accesso alle cure che di distribuzione della malattia".

David Sackett

Pubblicata il 25/5/2015



David Lawrence Sackett (nato a Chicago, Illinois nel 1934) è considerato il padre della Evidence Based Medicine ma molti medici lo hanno ammirato anche per la sua decisione di ripetere il periodo di internato dopo 20 anni dalla laurea, non sentendosi ancora un bravo medico.

Un gesto di grande coraggio che è anche una dimostrazione di come David Sackett, pur essendo già professore a Oxford, non credesse concluso il suo percorso di formazione.

Cresciuto a Chicago, completò gli studi di Medicina all'Università dell'Illinois e ben presto il suo interesse fu indirizzato verso la cosiddetta "epidemiologia clinica" ponendo le basi per la nascita della Evidence Based Medicine e la sua diffusione in tutto l'ambiente clinico.

Nel 1994 si trasferì in Inghilterra, a Oxford, dove oltre a fare il medico in ospedale, divenne direttore del [Centre for Evidence-Based-Medicine](#) ed iniziò un periodo di conferenze all'interno del Regno Unito ed in Europa allo scopo di diffondere i principi della EBM.

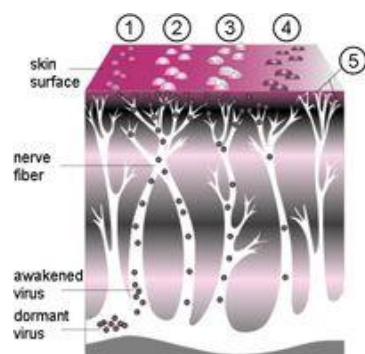
La sua attività generò entusiasmi e forti critiche ma David Sackett rispose a tutti gli attacchi scrivendo articoli e libri fino al 1999 quando decise di ritirarsi dalla pratica clinica trasferendosi in Canada, dove fondò il Trout Research and Education Centre, pubblicando 12 libri e circa 300 articoli in riviste mediche e scientifiche.

Ha trascorso gli ultimi anni della sua vita (fino al 13 Maggio 2015) a contatto con la natura del Nord che egli amava molto, in compagnia della sua famiglia e dei suoi amici.

Giugno

Vaccini per l'herpes zoster

Pubblicata il 6/6/2015



[L'Herpes Zoster](#) (HZ) è una infezione acuta dovuta alla riattivazione del virus della varicella-zoster (VZV), un virus latente, in grado di nascondersi a livello dei gangli nervosi per decenni dopo l'infezione primaria. Dopo i 50 anni, in genere, il virus può riattivarsi determinando la comparsa di un rash vescicolare con distribuzione lungo i dermatomeri, cioè le zone che sono innervate dai nervi sensitivi. La comparsa delle lesioni cutanee è poi accompagnata in molti casi da un dolore persistente m una nevralgia post-erpetica, che può durare anche alcuni mesi.

Considerando che oltre il 90% degli adulti ha contratto la varicella, la percentuale di persone a rischio di herpes zoster è molto alta.

In commercio esiste da tempo un vaccino a virus-attenuato contro herpes zoster che contiene il ceppo OKA VZV, utilizzabile da persone con età superiore ai 50 anni. Nei trial clinici il vaccino (Zostavax®) mostrava una efficacia del 51.3% contro il virus e del 66.55 contro il dolore post-erpetico in pazienti di età superiore ai 60 anni. Ma si osservava una diminuzione di efficacia all'aumentare dell'età, era inoltre controindicato nei pazienti con immunosoppressione.

Uno studio recentemente pubblicato sulla rivista [NEJM](#) presenta i risultati di uno studio clinico di fase 3 che ha valutato l'efficacia rispetto ad un placebo di un nuovo vaccino, HZ/su, un vaccino ricombinante contenente come antigene la glicoproteina E di VZV (essenziale per la replicazione virale e la diffusione da una cellula all'altra) e AS01, un sistema adiuvante in grado di promuovere forti risposte immunitarie.

I partecipanti allo studio sono stati in totale 15.411, di cui 7698 hanno ricevuto il vaccino e 7713 un placebo. Dopo un follow-up medio di 3.2 anni, si osservavano sei casi di HZ nel gruppo del vaccino e 210 nel gruppo di controllo. L'efficacia del vaccino era tra 96.6% e 97.9% in tutti i gruppi di età. Circa il 17% dei pazienti che avevano ricevuto il vaccino sviluppavano sintomi di reazioni avverse di grado 3 contro il 3.2% del gruppo di controllo (1).

Al momento oltre allo studio sul vaccino HZ/su, citato nell'articolo, risulta in corso un altro studio clinico di fase 1 su un altro vaccino denominato [MG1111](#) (vedi [qui](#)).

1. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015 ;372:2087-96.

Sulla pelle di chi lavora

Pubblicata il 30/6/2015



Tra le categorie più a rischio di sviluppare un tumore cutaneo rientrano i cosiddetti "lavoratori outdoor", cioè quelli che svolgono la propria attività lavorativa prevalentemente all'esterno.

Ad esempio, agricoltori, lavoratori edili, floricoltori e giardinieri, operatori ecologici, marinai, pescatori, parcheggiatori, bagnini, portalettere, vigili urbani, benzinai, etc.

Il rischio da radiazioni UV è considerato nella normativa italiana già dal 1956: l'articolo 22 del D.P.R. n. 303/56 "Norme generali per l'igiene del lavoro" afferma che "Parimenti protetti devono essere i lavoratori contro le radiazioni ultraviolette mediante occhiali, schermi ed indumenti idonei".

Successivamente, anche se la radiazione solare è stata inserita dallo IARC tra i carcinogeni di tipo 1 (sufficiente evidenza di carcinogenicità nell'uomo) essa non risulta nell'elenco degli Agenti cancerogeni e mutageni del D.Lgs 81/2008. Ma nello stesso tempo la normativa italiana ha recepito la direttiva europea per la tutela dei lavoratori esposti a radiazioni ottiche artificiali (DIRETTIVA 2006/25/CE) e ha inserito tra le malattie professionali "malattie causate dalle radiazioni UV Malattie causate dalle radiazioni UV comprese le radiazioni solari (cheratosi attiniche, epiteliomi cutanei delle sedi attiniche, epiteliomi cutanei delle sedi fotoesposte) elencando anche le "Lavorazioni che espongono alle radiazioni UV. Lavorazioni che espongono alle radiazioni solari presso stabilimenti balneari, a bordo di navi, in cantieri di edilizia stradale, in cave e miniere a cielo aperto".

È quindi opportuno per i datori di lavoro effettuare valutazioni quantitative di rischio per esposizione cutanea ed oculare ed adottare le appropriate misure di tutela e per i lavoratori esposti non sottovalutare il problema utilizzando accorgimenti adeguati per ridurre il rischio.

Esistono online delle guide elaborate dall'ISPESL relative proprio alla salvaguardia dei lavoratori esposti alle radiazioni solari dove è possibile trovare informazioni utili sull'argomento (vedi [qui](#)). Ulteriori informazioni possono essere trovate sul sito www.portaleagentifisici.it che ha una sezione dedicata proprio alle radiazioni ottiche naturali.

Anche il [National Institute of Environmental Health Sciences](#) ha riconosciuto la radiazione UV come un carcinogeno. Un gruppo di ricercatori americani ha cercato di determinare la presenza di interventi per promuovere l'adozione di misure di sicurezza da parte di organizzazioni governative locali nello stato del Colorado giungendo alla conclusione che, pur essendoci la possibilità di incrementare la protezione dal sole negli ambienti lavorativi, gli interventi reali risultavano non comuni (1).

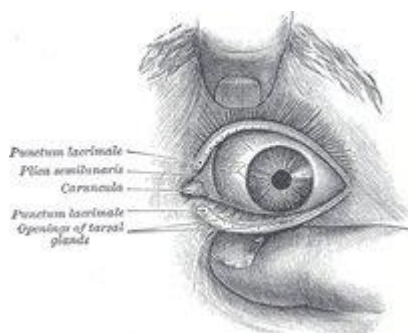
Il campo della protezione dai danni solari è pertanto un campo in cui dermatologi e medici di medicina generale hanno la possibilità di intervenire direttamente oppure cercando di indirizzare le politiche degli enti che si occupano di sicurezza sul lavoro verso una maggiore consapevolezza del problema.

Il Centro Studi GISED ha sviluppato vari [progetti](#) mirati a diffondere la cultura della cura della pelle e della sua salvaguardia dall'esposizione ai raggi UV solari. Proprio in questi giorni collabora alla campagna [Il sole per amico](#), che da Settembre sarà presente nelle scuole elementari di Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Lombardia, Sardegna e Toscana.

1. Walkosz BJ, Buller DB, Andersen PA, et al. Factors Associated With Occupational Sun-Protection Policies in Local Government Organizations in Colorado. JAMA Dermatol. 2015 May 20

Psoriasi e uveite

Publicata il 28/8/2015



Psoriasi e uveite sono due malattie i cui profili infiammatori spesso si sovrappongono. Mentre sono stati descritti casi di uveite in pazienti che soffrono di spondiloartropatie poche sono le evidenze sul rischio di uveite in pazienti con artrite psoriasica e ancor meno in pazienti con psoriasi senza artrite. Così sono scarsi i dati sul rischio di psoriasi e artrite psoriasica in pazienti con uveite.

Un gruppo di ricerca ha effettuato uno studio di coorte nazionale dal Gennaio 1992 al Dicembre 2011 osservando cittadini danesi, di età uguale o superiore ai 18 anni, ed escludendo quelli con psoriasi o uveite prevalente. Lo studio, pubblicato dalla rivista [Jama Dermatology](#), è stato condotto su un totale di 5.508.878 cittadini identificando in totale 74.129 pazienti con psoriasi e 13.114 con uveite.

L'analisi dei dati mostra un aumentato rischio di uveite nei pazienti con psoriasi e artrite psoriasica, soprattutto in casi di psoriasi lieve e artrite psoriasica. Nello stesso tempo si evidenzia un aumentato rischio per psoriasi lieve, psoriasi grave e artrite psoriasica in pazienti con uveite.

È questo il primo studio che esamina la relazione bidirezionale tra malattia psoriasica e uveite. L'incidenza complessiva di psoriasi e artrite psoriasica in pazienti con uveite era bassa, così come l'incidenza di uveite in pazienti con psoriasi e artrite psoriasica. Tuttavia emerge, secondo gli autori, la chiara indicazione che pazienti con psoriasi sono ad aumentato rischio per uveite e così il contrario.

Questi risultati suggeriscono una maggiore attenzione a sintomi oculari in pazienti con psoriasi ed al contrario una maggiore attenzione a sintomi cutanei e articolari nei pazienti con uveite (1).

1. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, et al. Association of Psoriatic Disease With Uveitis: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2015 Jul 29.

Settembre

Rosacea: genetica e ambiente

Pubblicata il 23/9/2015



Gemelli identici e non sono stati spesso usati per studiare l'importanza dei fattori ereditari e ambientali in malattie come psoriasi, eczema e acne. La presenza di sintomi in uno solo di una coppia di gemelli identici suggerisce l'ipotesi che la patogenesi della malattia sia correlata anche a fattori ambientali.

La rosacea è una malattia cutanea che si manifesta con arrossamento della pelle del viso, presenza di papule e pustole e visibili vasi sanguigni.

La rivista Jama Dermatology pubblica uno studio di coorte relativo a gemelli identici e non, per determinare i fattori genetici coinvolti nello sviluppo della rosacea e per identificare fattori ambientali correlati.

Lo studio è stato condotto mediante questionari dati a 550 gemelli (233 coppie di gemelli identici e 42 di gemelli fraterni) che partecipavano al [Twins Day Festival](#) a Twisburg, Ohio (USA) nei giorni 4-5 Agosto 2012 e 2-3 Agosto Agosto 2013.

I fattori demografici e ambientali considerati erano: età, tipo di pelle, durata di esposizione alla luce solare, BMI, abitudine al fumo, uso di alcool, comorbidità (quali eczema, cancro della pelle, psoriasi, acne, malattie cardiovascolari), durata di attività.

I dati raccolti in due anni sono stati analizzati e gli autori hanno trovato che fattori genetici e ambientali contribuiscono ognuno per metà circa del punteggio NRS, (sistema di valutazione della gravità della rosacea stabilito dalla National Rosacea Society) all'interno della coorte. Tra i fattori considerati sia l'età che l'esposizione ai raggi UV correlavano in maniera positiva con la rosacea. Inoltre era osservata una possibile associazione positiva tra BMI e rosacea. Un'altra correlazione era trovata con la presenza di malattie cardiovascolari (1).

Il Twins Day Festival si svolge ogni anno nella città di Twisburg (Ohio) ed ha raggiunto proprio quest'anno il 40° anno. Possono partecipare gemelli identici e non, e le loro famiglie. Un'occasione unica per incontrare altri gemelli e per partecipare ad interessanti [ricerche scientifiche](#). Anche in Italia esiste un [Raduno Nazionale dei Gemelli](#) ed un [Registro Nazionale Gemelli](#) tenuto dall'ISS quale "strumento scientifico per contribuire a chiarire quali fattori ambientali, genetici e abitudini di vita influenzano la salute psicofisica della popolazione". Tra gli studi in corso segnaliamo ["Lo studio gemellare biomarcatori per psoriasi e artrite"](#).

1. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. JAMA Dermatol. 2015 Aug 26.

Ottobre

Studio EDEN-Fragrance sulle allergie da contatto

Pubblicata il 21/10/2015



Allergie da contatto a fragranze contenute in cosmetici e prodotti vari sono valutate soprattutto in pazienti dermatologici mentre poco si conosce sulla frequenza delle allergie da contatto nella popolazione generale.

Il Centro Studi GISED, insieme a quattro gruppi di ricerca di altri paesi europei (Germania, Olanda, Portogallo e Svezia), ha condotto uno studio "cross-sectional" su soggetti di 18-74 anni per determinare la prevalenza di allergia da contatto a fragranze nella popolazione generale europea e valutare la rilevanza clinica di reazioni positive ai "patch-test" a differenti fragranze e allergeni.

Lo studio denominato EDEN-Fragrance (European Dermato-Epidemiology Network Fragrance Study) è stato preceduto da una fase pilota condotta tra Gennaio 2006 e Agosto 2007, durante la quale sono stati reclutati 589 partecipanti dei quali 364 sottoposti a patch test (1).

Lo studio è stato poi ampliato comprendendo 12377 soggetti che venivano intervistati: di questi un campione random di 3119 soggetti era poi sottoposto a patch-test. L'età media dei partecipanti era di 43 anni con una maggioranza femminile (53.9%). Le prevalenze complessive di rash con prurito erano 19.3% nel mese precedente, 31.8% nell'anno precedente e 51.7% durante la vita (2).

I dati delle interviste con un questionario standardizzato sono stati precedentemente pubblicati, mentre i dati dei patch-test sono oggetto di due articoli in corso di pubblicazione sulla rivista British Journal of Dermatology (3,4).

I patch-test sono stati condotti usando due mix di fragranze (FM I e FM II) e 32 allergeni della cosiddetta [European Baseline series](#): in totale il 27.0% dei partecipanti aveva almeno una reazione positiva ad un allergene della serie di base europea degli allergeni. Le prevalenze più alte nelle allergie da contatto erano osservate per nichel, timerosal, cobalto cloruro, FM II, FM I, idrossiisoesil-3-cicloesenecarbossaldeide (HICC), p-tert-butilfenol-formaldeide resina e p-fenilendiammina ed in generale le allergie da contatto erano circa due volte più frequenti nelle donne rispetto agli uomini.

Inoltre da evidenziare che la decisione di non usare prodotti profumati a causa di problemi della pelle e rash cutanei di durata superiore ai tre giorni risultava più alta nei soggetti con allergie da contatto a diverse fragranze, soprattutto prodotti profumati quali deodoranti e antitraspiranti, creme e lozioni, seguiti da prodotti per il trucco degli occhi. Altri prodotti comprendevano shampoo, saponi e prodotti per la pulizia della casa.

Questo studio è sicuramente il più ampio condotto finora in Europa ed ha permesso di evidenziare che circa un quarto della popolazione europea presenta allergie da contatto ad almeno uno dei 32 allergeni considerati.

Informazioni sul progetto possono essere trovate anche sul sito internet dedicato (vedi qui).

1. Rossi M, Coenraads PJ, Diepgen et al. Design and feasibility of an international study assessing the prevalence of contact allergy to fragrances in the general population: the European Dermato-Epidemiology Network Fragrance Study. *Dermatology*. 2010;221:267-75.
2. Naldi L, Cazzaniga S, Gonçalo M, et al. EDEN Fragrance Study Group. Prevalence of self-reported skin complaints and avoidance of common daily life consumer products in selected European Regions. *JAMA Dermatol*. 2014;150:154-63.
3. Diepgen TL, Ofenloch R, Bruze M, et al. Prevalence of fragrance contact allergy in the general population of five European countries - a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2015 Sep 2.
4. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. 2015 Sep 15.

Novembre

Un'assoluzione attesa

Pubblicata il 9/11/2015

Assolto ["perché il fatto non sussiste"](#). Questo il recente verdetto del giudice del tribunale di Roma nei riguardi di Nello Martini, già direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, relativo all'accusa gravissima e ora valutabile come priva di fondamento di disastro colposo.

Il tribunale ha riconosciuto "l'assoluta inconsistenza dell'accusa" che ha, tuttavia, portato all'ingiusto allontanamento di Nello Martini dall'AIFA. Possiamo rallegrarci ora per questo verdetto ma non dobbiamo dimenticare i danni apportati al processo di profondo rinnovamento dell'Agenzia avviato da Nello Martini.

La dermatologia italiana è debitrice, a Nello Martini della riorganizzazione dell'assistenza ai pazienti con psoriasi con l'avvio del programma Psocare. A tale programma il nostro Centro Studi ha collaborato attivamente coordinandone il registro. La definizione di centri di riferimento per la gestione clinica e l'avvio di una raccolta prospettica di dati associata con l'introduzione di nuovi farmaci per la psoriasi, sono stati giudicati come assolutamente innovativi nel panorama internazionale.

Caro Nello ti siamo riconoscenti!

Composti fenolici e perdita di colore

Publicata il 9/11/2015



Rhododenol (4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol, Rhododenol®), è un composto fenolico di origine vegetale, presente in molte piante come [Acer nikoense](#) and [Betula platyphylla](#), utilizzato in composti cosmetici per decolorare e schiarire la pelle. Agisce infatti come un inibitore della sintesi di melanina, probabilmente inibendo tirosinasi umane.

Nel mercato giapponese prodotti schiarenti a base di Rhododenol (2% w/w) sono stati usati per quasi 5 anni fino alla segnalazione di numerosi casi di un disordine di depigmentazione cutanea soprattutto ai siti di applicazione del prodotto. I prodotti contenenti la sostanza sono stati ritirati dal mercato.

Si trattava di casi di leucodermia, un disordine caratterizzato da depigmentazione della pelle che si era manifestato in circa il 2% dei consumatori dei prodotti cosmetici a base di Rhododenol. I sintomi si manifestavano soprattutto nelle zone dove il prodotto era applicato e, nel 79% dei casi, tendevano a migliorare nei sei mesi successivi all'interruzione dell'uso.

La leucodermia da sostanze chimiche è una ipopigmentazione acquisita dovuta a ripetute esposizioni a sostanze chimiche che danneggiano i melanociti della pelle. Si manifesta al sito di contatto o in siti distanti ed è possibile distinguerla dalla vitiligine solo perchè quest'ultima persiste anche dopo l'allontanamento della sostanza che ha innescato la depigmentazione.

Sostanze chimiche responsabili sono in genere derivati aromatici di fenoli e catecoli anche se altre sostanze possono avere effetti depigmentanti, esempio sulfidrilici, mercuriali, arsenico, aldeide cinnamica, p-fenilendiammina, benzil alcool, acido azelaico, corticosteroidi, eserina, tiotepa, clorochina e flufenazina. Molte di queste sostanze non sembrano avere un effetto letale sui melanociti anche se per sostanze specifiche come MBEH e 4-TBP si osserva una depigmentazione permanente con una totale rimozione dei melanociti.

Il 4-TBP inoltre determina una vitiligine occupazionale in persone che lavorano in industrie della gomma e concerie ed è citotossico per i melanociti. È probabile che entrambe agiscano come substrati per tirosinasi, enzima importante nella melanogenesi, per la loro somiglianza strutturale con la tirosina.

Uno studio pubblicato a Settembre del 2014 dalla rivista *Pigment Cell & Melanome Research* esaminava gli effetti del Rhododenol su melanociti in coltura per comprendere i meccanismi della leucodermia indotta dal ripetuto contatto con il composto fenolico. Gli autori descrivevano una citotossicità tirosinasi-dipendente del Rhododenol sui melanociti, con accumulo di stress cellulare correlato al reticolo endoplasmico (ER stress) e attivazione di meccanismi apoptotici. I risultati ottenuti potrebbero essere utili per spiegare e trattare fenomeni simili chimicamente indotti quali leucodermia e vitiligine idiopatica (1).

In una Letter to the editor, pubblicata recentemente sempre sulla stessa rivista, altri autori invece associano un aumentato rischio di vitiligine all'uso per lunghi periodi di colorazioni permanenti dei

capelli e ad un precoce inizio delle stesse. In questo caso gli autori hanno utilizzato i dati di un'ampia coorte di donne americane, il [Nurse's Health Study](#) (NHS), iniziato nel 1976. Le partecipanti sono state seguite fino al 1982 mediante questionari biennali sulle condizioni di salute e relativi fattori di rischio, in particolare sull'uso di coloranti dei capelli e sull'età di inizio del loro uso. Nel 2012 ad un totale di 68950 donne dello studio NHS è stato chiesto di rispondere a domande relative all'insorgenza di vitiligine diagnosticata da un medico e all'anno di comparsa della malattia.

In totale sono stati documentati 254 casi di vitiligine con una prevalenza più alta tra le donne che coloravano i loro capelli e soprattutto tra quelle che avevano iniziato presto ad usare i coloranti dei capelli. Le colorazioni permanenti dei capelli contengono numerosi allergeni e sostanze tossiche, in particolare fenoli simili ad altri noti induttori chimici di vitiligine (2).

1. Sasaki M, Kondo M, Sato K, et al. Rhododendrol, a depigmentation-inducing phenolic compound, exerts melanocyte cytotoxicity via a tyrosinase-dependent mechanism. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:754-63.
2. Wu S, Li WQ, Cho E, et al. Use of permanent hair dyes and risk of vitiligo in women. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:744-6.

#journalnews_1

Pubblicata il 9/11/2015



Brevi notizie dalle riviste scientifiche e dalla rete:

- Nicotinamide orale (vitamina B3) si dimostra sicura ed efficace nel ridurre i tassi di nuovi casi di cancro della pelle non-melanoma e cheratosi attinica in pazienti ad alto rischio. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506197>
- La FDA ha approvato Imlygic (talimogene laherparepvec), la prima terapia virale oncolitica per il trattamento di melanoma sulla pelle e nei linfonodi. Imlygic è un herpes virus oncolitico vivo geneticamente modificato che viene iniettato direttamente nelle lesioni di melanoma non operabile. Qui il virus si replica nelle cellule del cancro e le uccide. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469571.htm>
- Due differenti studi arrivano alla conclusione che la somministrazione di antiossidanti (es. N-acetil cisteina) favorirebbe la diffusione di metastasi da melanoma in topi. L'uso di antiossidanti sarebbe quindi utile nelle persone sane per ridurre i danni da molecole ossidative altamente reattive mentre sarebbe da sconsigliare in pazienti con cancro. Per ora

tutto questo è stato visto solo nei topi ma potrebbe spiegare l'aumento dei casi di tumore polmonare e altri tumori osservato in ampi studi epidemiologici del passato che utilizzavano antiossidanti quali beta-carotene, vitamina E e retinolo.

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature15726.html>
<http://stm.sciencemag.org/content/7/308/308re8>

Dicembre

Farmaci biologici e idrosadenite

Publicata il 4/12/2015



L'idrosadenite suppurativa (HS) o acne inversa è una malattia della pelle cronica, infiammatoria che colpisce meno dell'1% della popolazione, caratterizzata da noduli ricorrenti o ascessi sottocutanei nelle regioni flessurali del corpo, esempio ascelle e inguine, da cui possono formarsi fistole che eliminano pus. La malattia ha un forte impatto sulla vita quotidiana dei pazienti determinando notevoli problemi fisici e psicologici nelle persone colpite. In molti casi la gravità della malattia non viene riconosciuta come tale dai medici e dalla società in generale.

I trattamenti tradizionali comprendono terapie topiche e sistemiche con farmaci quali antibiotici, steroidi sistemici, estrogeni, anti-androgeni, retinoidi, e/o escissione chirurgica delle regioni infiammate. Di recente sono state introdotte nuove forme di trattamento che comprendono laser e farmaci biologici anti-TNF.

Usati nel trattamento di psoriasi e artrite reumatoide i farmaci anti-TNF sono oggetto di studi clinici nel trattamento dell'idrosadenite suppurativa. In particolare i farmaci utilizzati sono: adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab e ustekinumab.

Un articolo pubblicato dalla rivista J Am Acad Dermatol esamina quello che si sa ad oggi sull'uso dei biologici nelle terapia dell'idrosadenite (1). Inoltre una revisione sistematica degli studi clinici relativi agli Interventi per Idrosadenite Suppurativa è stata effettuata dalla Cochrane Collaboration (2). Riassumiamo sotto i risultati dei due studi:

Etanercept: Proteina di fusione completamente umanizzata composta dal recettore di TNFalfa e dal componente proteico del recettore dell'immunoglobulina G1. Numerosi studi di coorte sull'uso di etanercept in pazienti con HS sono stati condotti. Di questi, tre hanno mostrato risultati positivi. Ad oggi esiste però un solo [studio clinico](#) randomizzato con risultati negativi, non essendo stata misurata alcuna differenza valutabile tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo.

Anche la revisione Cochrane dell'unico studio clinico randomizzato evidenzia la mancanza di differenze significative tra i due gruppi e valuta la qualità dell'evidenza come "moderata" (anche a causa del numero ristretto di partecipanti).

Infliximab: Anticorpo chimerico composto di proteine umane e murine anti-TNFalfa. Dieci studi di coorte sono stati pubblicati e quasi tutti dichiaravano miglioramenti in alcuni pazienti trattati anche se le misure degli esiti erano soggettive e non validate. Si trattava inoltre di studi eseguiti su gruppi piccoli di pazienti, da 4 a 11. Un solo [studio clinico](#) randomizzato condotto su 33 pazienti trovava che il 26% dei pazienti aveva una diminuzione di circa il 50% nella gravità della malattia, rispetto al gruppo di controllo (solo 5%).

La revisione Cochrane riporta un miglioramento nella qualità della vita, diminuzione del dolore, significativo miglioramento del PGA (Physician Global Assessment), miglioramento del cosiddetto "Hidradenitis Suppurativa Severity Index" (HSSI) in 4/15 pazienti con infliximab e 1 /18 pazienti con placebo, la durata della remissione è stata misurata solo in 5 pazienti, 3 dei quali avevano recidiva della malattia, 2 trattati con infliximab e 1 con placebo. La qualità dell'evidenza è valutata come "moderata" (anche a causa del numero ristretto di partecipanti).

Ustekinumab: Anticorpo monoclonale chimerico anti-p40 (p40 è una subunità condivisa delle interleuchine umane IL-12 e IL-23). Un solo studio condotto su tre pazienti e 3 case report riportavano che il farmaco era ben tollerato e determinava una risposta da parziale a completa in 5 pazienti, durata del follow up superiore ai sei mesi. Il farmaco agiva lentamente con miglioramenti visti dopo molti mesi.

Il farmaco non rientra nella revisione Cochrane.

Adalimumab: Anticorpo monoclonale completamente umanizzato con alta affinità per TNFalfa sia solubile che legato alla membrana. Rappresenta il farmaco più studiato sia come studi retrospettivi e case report che come studi randomizzati e controllati. In un piccolo studio prospettico , randomizzato e controllato, i pazienti trattati con adalimumab per 3 mesi mostravano significativo miglioramento circa due settimane dopo l'inizio, ma l'efficacia non si manteneva fino alla dodicesima settimana. In un altro studio simile su 154 pazienti, il 17.6% con dose settimanale, 9.6% con dose a settimane alterne e 3.95 dei pazienti gruppo placebo, ottenevano risposta clinica alla settimana 16.

La revisione Cochrane conferma che il gruppo trattato con dose settimanale di adalimumab presentava una riduzione statisticamente significativa nel punteggio DQLI (Dermatology Life Quality Index) rispetto al placebo, mentre non c'erano differenze per gli effetti avversi, migliorava invece la riduzione del dolore nel gruppo trattato, così migliorava l'indice di gravità della malattia e il PGA. Minori invece le differenze tra il gruppo trattato a settimane alterne e il placebo. La qualità dell'evidenza è valutata come "moderata" (anche a causa del numero ristretto di partecipanti).

Da segnalare che da giugno 2015 e da settembre 2015 adalimumab è il primo [farmaco](#) approvato rispettivamente dall'EMA e dalla FDA, per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa. Tale decisione deriva dai risultati di due [studi clinici](#) denominati Pioneer I e II.

Anakinra: antagonista ricombinante del recettore di IL-1-alfa che blocca l'interazione tra il recettore e la proteina IL-1. Aumento della citochina IL-1 è stata dimostrata in varie malattie infiammatorie, compresa l'idrosadenite suppurativa. Alcuni case report ed unno studio di coorte prospettico sono descritti, nell'ultimo 6 pazienti furono trattati con anakinra 100mg al giorno per 8 settimane mostrando un miglioramento di alcuni indici di gravità della malattia.

Il farmaco non rientra nella revisione Cochrane.

Da segnalare una successiva pubblicazione sulla rivista JAMA Dermatol. che riporta i dati di uno [studio clinico](#) randomizzato, controllato, contro placebo con una fase di trattamento di 12 settimane ed una fase di controllo di 12 settimane. I 20 partecipanti erano divisi in due gruppi, uno riceveva anakinra (100mg) iniettato per via sottocutanea e l'altro riceveva il placebo (eguale volume di acqua sterile). Il punteggio di attività della malattia risultava diminuito nel 20% del gruppo placebo e nel 67% del gruppo trattato. Una risposta clinica era ottenuta nel 30% del gruppo placebo e nel 78% del gruppo trattato. Si tratta comunque di uno studio pilota, limitato dal piccolo numero di partecipanti (3).

1. Lee RA, Eisen DB. [Treatment of hidradenitis suppurativa with biologic medications](#). J Am Acad Dermatol. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S82-8.
2. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, et al. [Interventions for hidradenitis suppurativa](#). Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 7.
3. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, et al. [Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial](#). JAMA Dermatol. 2015 Nov 18:1-9.

Una dermatologia da favola

Publicata il 29/12/2015



Svolzando tra le pagine delle fiabe più popolari è possibile individuare strani personaggi fiabeschi le cui caratteristiche potrebbero essere spiegate dalla presenza di una condizione dermatologica, qualcosa che solo l'occhio esperto di un dermatologo può vedere (1).

Pensiamo ad esempio al film di Disney, La bella e la bestia: una giovane ragazza si innamora di un principe il cui aspetto è deturpato da una evidente ["ipertricosi"](#), presenza di peli che ricoprono il corpo conferendo al personaggio un aspetto "bestiale". L'amore disinteressato della giovane libererà il principe dalla maledizione ridandogli l'aspetto umano ed una pelle priva di peli.

In Biancaneve è possibile che il pallore della pelle della protagonista e le labbra rosse siano dovute ad una forma di "cheilosi", una condizione caratterizzata da labbra fortemente arrossate e pelle secca e molto chiara, associata a deficit di vitamina B2. Invece i sette nani potrebbero essere affetti da "rosacea" come mostrano le loro guance rosate.

In alcuni film della Disney caratteristiche del viso vengono usate per rappresentare la cattiveria dei personaggi. Ad esempio ne Il re leone il nemico del protagonista, Scar, presenta una evidente cicatrice sul viso, spaventosa alla vista.

Così ne La sirenetta, la giovane sirena Ariel che vuole trasformarsi in un essere umano per incontrare il principe Eric, di cui si è innamorata, deve stringere un patto con la terribile strega Ursula: sul viso della perfida sirena è presente un grosso ["neo"](#) ed i suoi capelli sono bianchi.

Ne Il meraviglioso mago di OZ la protagonista, Dorothy, riuscirà ad avere ragione della cattivissima

Strega dell'Ovest lanciandole contro un secchio di acqua: non si capisce la ragione del gesto ma è probabile che la strega soffrisse di "[orticaria acquagenica](#)"?

Infine Pinocchio, il burattino di legno il cui naso cresce ogni volta che dice una bugia. Il suo aspetto rugoso, simile alla corteccia di un albero, potrebbe essere spiegato con la malattia dell'uomo albero, una forma estrema di una rara malattia ereditaria denominata [epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz](#), caratterizzata dallo sviluppo di lesioni cutanee associate al virus del papilloma umano.

Alcune malattie della pelle hanno invece preso il loro nome da alcune favole. Cenerentola ha ispirato ad esempio il nome di una dermatosi particolare, [l'erythema dyschromicum perstans](#) (definito in letteratura anche come Ashy dermatitis e dermatite cinecienta o cinerense), caratterizzata da una iperpigmentazione con chiazze grigio-blu della pelle.

Invece una condizione dei capelli denominata "pili trianguli et canaliculi" o [sindrome dei capelli impettinabili](#) (Uncombable Hair Syndrome, UHS) prende il suo nome da un personaggio di una fiaba tedesca, Struvel Peter o Pierino Porcospino, che si rifiuta di lavare e pettinare i suoi capelli per cui

*...i capelli sulla testa
Gli han formata una foresta
Densa, sporca, puzzolente...*

1. Shah VV, Aldahan AS, Mlacker S, et al. The Magical Field of Dermatology: Real-Life Dermatology in Fairy Tales. JAMA Dermatol. 2015;151:1345.

Il 2015 del Centro Studi GISED

Pubblicata il 29/12/2015



Alla fine del 2015 proviamo a fare un breve riassunto delle cose fatte. È stato un anno intenso che ha visto la fine di alcuni progetti e l'inizio di nuovi studi che continueranno negli anni successivi.

Reshaping Dermatology

Nell'ambito delle attività di [Reshaping Dermatology](#), una serie di iniziative promosse con l'obiettivo di favorire innovazione ed un ripensamento dei sistemi di cura nel settore dermatologico, il Centro Studi GISED ha organizzato:

- il [XXX Meeting Annuale GISED](#), una edizione particolare dedicata ai 30 anni del GISED (la cui storia era stata anche ricordata in un capitolo del libro [Storia della dermatologia e della venereologia in Italia](#));
- un interessante incontro internazionale, il [Meeting EDEN-GISED](#), dedicato al futuro delle dermatologia.

- la mostra [Arte e Pelle](#) ha continuato il suo viaggio tra ospedali e luoghi di incontro seguendo un [itinerario](#) che, partendo dal Policlinico San Donato, l'ha portata all'Ospedale Maggiore di Milano, quindi agli Spedali Civili di Brescia, alla Galleria Auchan di Bergamo fino alla Scuola Grande di San Marco a Venezia ed infine all'Ospedale San Raffaele di Milano dove sarà ospitata fino al 15 gennaio 2016.

Nelle sezioni del sito

Le diverse sezioni del sito sono state aggiornate aggiungendo altre [Linee Guide Dermatologiche](#) e nuovi [Progetti in corso](#), in particolare quattro nuovi progetti appena iniziati:

- PSoReal, programma di "outcome research" della psoriasi nelle sue varie forme;
- Clicca il Neo, uno studio diagnostico prospettico che ha come obiettivo principale quello di dimostrare la validità di un sistema di tele-dermatologia;
- Il Sole per Amico, uno studio epidemiologico che si propone di confrontare dati raccolti in due diversi interventi educativi (SoleSi-SoleNO e la campagna informativa dell'IMI) sull'eccessiva esposizione ai raggi solari come fattore di rischio del melanoma e altri tumori cutanei;
- Studio di prevalenza e incidenza dell'idrosadenite suppurativa, un progetto che prevede la raccolta e la successiva analisi dei dati di prevalenza ed incidenza dell'idrosadenite suppurativa, in parte ricavati dal registro [IRHIS](#) e in parte da una specifica sorveglianza attuata nei centri dermatologici partecipanti.

La sezione [Arte e dermatologia](#) vede adesso ben 44 dipinti che illustrano il rapporto tra arte e malattie della pelle.

Sono continuati gli aggiornamenti scientifici del sito attraverso la pubblicazione di [pillole informative](#), approfondimenti e news scientifiche e di attualità sanitaria.

Una nuova sezione del sito è stata dedicata al rapporto tra [Pelle, Cibo e Salute](#), uno spazio particolare dedicato al rapporto tra cibo e salute della pelle e destinato a raccogliere, valutare e diffondere le conoscenze allo stato attuale sul rapporto tra alimentazione e salute della pelle.

Anche le pillole del 2015 saranno raccolte in un e-book liberamente scaricabile nella sezione Materiali Educativi del sito.

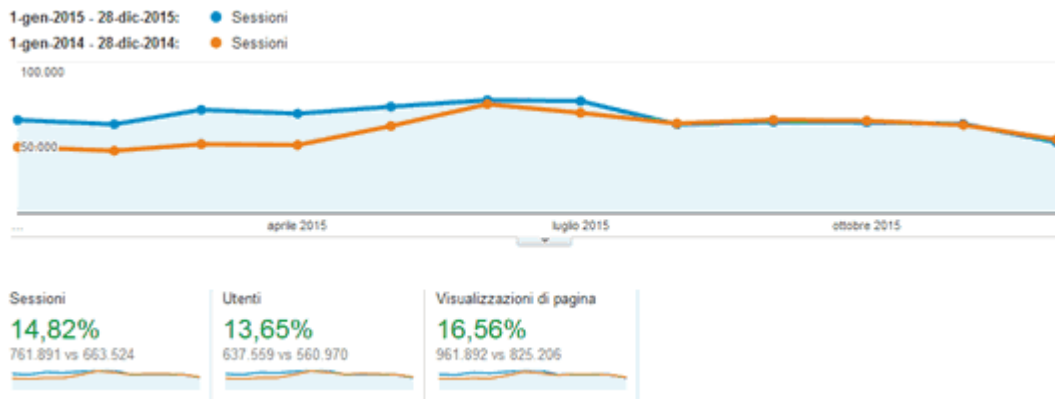
Nella sezione [Il dermatologo risponde](#), sono sempre aggiornate le pagine delle singole condizioni dermatologiche con nuove terapie in studio e alcune delle domande inviate ai dermatologi del sito.

Per questo anno le domande arrivate a Il dermatologo risponde sono state quasi 2500 e le risposte inviate personalmente via email sono state circa 800.

I dati dei nostri Social Network

Dal primo Gennaio del 2015 il sito del Centro Studi GISED è stato visitato da più di 635 mila utenti

per un totale di quasi 760 mila sessioni e 960 mila pagine viste. Sotto il confronto tra le sessioni dell'anno scorso e quelle di questo anno.



Sulla pagina [Facebook](#) sono ormai più di 600 gli utenti che ci seguono mentre su [Twitter](#) (account @csgised) sono circa 320 i cosiddetti follower.

Le pubblicazioni

I risultati degli studi condotti dal CentroStudiGISED o quelli a cui ha collaborato sono stati pubblicati da importanti riviste scientifiche internazionali:

Diphooorn J, Cazzaniga S, Gamba C, et al. REACT-Lombardia study group. Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: data from the REACT registry. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015 Dec 21.

Ofenloch R, Diepgen TL, Bruze M, et al. Colophony as marker for fragrance allergy in the general European population. Br J Dermatol. 2015 Nov 19.

Paul C, Bewley A, Girolomoni G, et al. Real World Skin Clearance Rates for Biologic Treatments In Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Interim Results From A Large Prospective, Observational Study. Value Health. 2015;18:A429.

Megna M, Bettoli V, Chimenti S, et al. Hidradenitis suppurativa: guidelines of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST) for the use of anti-TNF-? agents. G Ital Dermatol Venereol. 2015;150:731-9.

Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. Ther Adv Vaccines. 2015;3:109-20.

Modalsli EH, Snekvik I, Åsvold BO, et al. Validity of Self-Reported Psoriasis in a General Population: The HUNT Study, Norway. J Invest Dermatol. 2015 Sep 30.

Naldi L, Cazzaniga S. Are All Screening Programmes Created Equal? The Case of Melanoma. Dermatology. 2015;231:294-6.

Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* 2015 Sep 15.

GBD 2013 Risk Factors Collaborators: Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:2287-323.

Diepgen TL, Ofenloch R, Bruze M, et al. Prevalence of fragrance contact allergy in the general population of five European countries: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2015;173:1411-9.

GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators; Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet.* 2015;386:2145-91.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration, The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1:505-27.

Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:706-14.

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 ;386:743-800.

Hay RJ, Augustin M, Griffiths CE, et al.; Board of the International League of Dermatological Societies and the Grand Challenges Consultation groups. The global challenge for skin health. *Br J Dermatol.* 2015;172:1469-72.

Naldi L, Diphorn J. Seborrhoeic dermatitis of the scalp. *BMJ Clin Evid.* 2015 May 27.

Bettoli V, Naldi L, Cazzaniga S, et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol.* 2015 Apr 27

Vogel TA, Coenraads PJ, Bijkersma LM, et al.; EDEN Fragrance Study Group. p-Phenylenediamine exposure in real life? - a case-control study on sensitization rate, mode and elicitation reactions in the northern Netherlands. *Contact Dermatitis.* 2015;72:355-61

Goff KL, Karimkhani C, Boyers LN, et al. The global burden of psoriatic skin disease. *Br J Dermatol.* 2015;172:1665-8

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117-71.

Ed altro ancora che potrete scoprire direttamente sul sito, seguendoci su Facebook e su Twitter oppure iscrivendovi alla Newsletter del Centro Studi GISED.

Grazie a tutti e Auguri di Buone Feste dal Centro Studi GISED.

A cura della Redazione scientifica del CentroStudiGISED