

ANATOMIA

La pelle è un organo di 5 Kg di peso, 2mq di estensione, ed è costituita da:

- **epidermide** □ la parte più superficiale, con derivazione **ectodermica** e funzione di scambio e rivestimento;
- **derma** □ la parte media, con derivazione **mesenchimale** e funzione di sostegno;
- **ipoderma** □ la parte più profonda, con derivazione mesenchimale e funzione di sostegno.

Sono presenti anche strutture vascolari, arteriole e capillari, linfatici e annessi cutanei (ghiandole sudoripare, sebacee, follicoli piliferi).

È anche un organo sensoriale.

Le patologie possono riguardare anche separatamente tutte queste porzioni, superficiali, profonde ed annessi.

Melanina e emoglobina sono responsabili della colorazione della cute.

EPIDERMIDE

Microscopicamente, l'epidermide è un epitelio pluristratificato cheratinizzato, estremamente elastica. Sono presenti diversi tipi cellulari di cui: i cheratinociti, le cellule di Langerhans, con funzione protettiva da agenti infettanti esterni, melanociti.

È un tessuto particolare per la sua struttura e la sua fisiologia.

I cheratinociti vanno incontro a fenomeni di differenziazione mano a mano che si va dagli strati profondi a quelli superficiali.

Si possono distinguere cinque strati che sono:

- lo strato corneo
- lo strato lucido
- lo strato granuloso
- lo strato spinoso con le cellule di Langerhans
- lo strato basale con i cheratinociti e i melanociti.

Lo spessore è variabile e le condizioni che lo fanno variare sono di tipo fisiologico o patologico: ad esempio, dal punto di vista fisiologico sulle pieghe è più sottile, sui palmi più spesso. Ci sono delle differenze anche in base all'età: infatti è più sottile nei bambini, nell'adulto si inspessisce, nell'anziano torna ad essere più sottile.

Si ha una continua eliminazione di cellule dallo strato corneo, con altrettante che nascono dagli strati basali. Il processo di cheratinizzazione e quindi di maturazione dei cheratinociti verso la superficie dura una media di 28 giorni. Anche l'alterazione del processo di turnover è alla base di alcune patologie.

Non è irrorata da alcun vaso sanguigno e le cellule sono alimentate per diffusione dal derma.

Le giunzioni cellulari sono delle specializzazioni di membrana che rendono possibili le adesioni tra cellule. Esistono due classi di contatti adesivi tra cellule:

1. Strutture non organizzate distribuite sulla superficie cellulare, che possono essere

Ca-dipendenti o Ca-indipendenti.

2. Complessi di adesione specializzati in cui si riconoscono delle strutture organizzate. si distinguono:

- in base alla funzione
 - Giunzioni occludenti
 - Giunzioni comunicanti
 - Giunzioni aderenti o di ancoraggio (zonulae adhaerentes, maculae adhaerentes)
- In base all'estensione
 - Zonulae o a fascia □ giunzione perimetrale che coinvolge una banda che circonda la cellula e consente l'adesione su tutta la superficie su cui è presente
 - Maculae o circoscritte (desmosomi) □ dispositivi funzionali di forma rotonda o ovale che occupano una porzione circoscritta del plasmalemma.

I **desmosomi** al microscopio elettronico sono molto caratteristici e presentano sotto la membrana plasmatica una zona elettrondensa costituita da materiale proteico definita placca di adesione (con desmoplachine e placoglobuline) su cui convergono dei filamenti intermedi (di vimentina o cheratina) che si legano alla placca, formando un arco. Nello spazio interstiziale compare sulla linea mediana una linea elettrondensa, determinata da proteine Ca-dipendenti (le caderine quali desmocollina e desmogleina) che si legano da una parte alla placca di adesione e dall'altra parte alle loro omologhe.

Gli **emidesmosomi** che al microscopio elettronico appaiono morfologicamente simili a mezzo desmosoma, sono in realtà sia molecolarmente sia funzionalmente molto diversi: come nei desmosomi le desmoplachine si legano ai filamenti intermedi, ma le proteine di membrana coinvolte non sono le caderine ma le integrine che legano, con delle molecole-adattatore, le fibre della lamina basale, ancorando alla lamina basale il tessuto epiteliale (non sono quindi strutture di adesione cellula-cellula, ma cellula-matrice).

Strati dell'epidermide

1. Strato basale

I tipi cellulari sono:

Cellule staminali □ con forma tondeggiante, site all'apice delle creste epidermiche (pieghe della giunzione dermo-epidermica, a forma di dita che si inseriscono nelle papille dermiche), con mitocondri e reticolo ruvido, con scarsi desmosomi ed emidesmosomi. Finalizzata al mantenimento dell'omeostasi.

Cellule in fase post-mitotica □ con nucleo voluminoso, citoplasma scarso, presenza di numerose strutture di ancoraggio (desmosomi ed emidesmosomi), site soprattutto alla base delle creste epidermiche.

2. Strato spinoso

È costituito da più strati di cellule con forma poliedrica (da 3 a 6 strati). Le cellule presentano abbondanti filamenti di actina a disposizione policentrica e numerosi desmosomi. Il termine spinoso deriva dal fatto che la membrana ha protuberanze

simile a spine, che non sono altro che desmosomi. È lo strato che dà compattezza all'epidermide.

Nel citoplasma sono contenuti anche i corpi lamellari (detti corpi di Odland) che sono organelli secretori con lipidi e proteine che poi, nello strato granuloso riversano il loro contenuto nell'ambiente extracellulare, dove danno origine alla barriera epidermica.

3. Strato granuloso

È un unico strato di cellule con forma appiattita con un nucleo ben rappresentato e un citoplasma che si colora molto intensamente con ematossilina e colori basici dell'anilina apparendo al microscopio con aspetto granuloso: si tratta di organelli citoplasmatici basofili costituiti da proteina **cheratoialina**, il precursore della cheratina che è invece più espressa in superficie.

Più è rapida la proliferazione e la cheratinizzazione, minore è lo spessore di questo strato: la sua misura dà quindi anche indicazioni dinamiche. Nella psoriasi si ha un aumento del turnover cellulare e si riduce notevolmente lo spessore di questo strato, perché le cellule tendono ad andare rapidamente agli strati superficiali.

È sede dei fenomeni di apoptosi (corpi di Civatte).

4. Strato lucido

La colorazione con coloranti standard (EE) fa vedere poco questo strato poiché esso non assorbe il colorante, perché le strutture all'interno non sono più integre (nuclei, mitocondri, RER).

Le cellule presentano un nucleo atrofico e sono ripiene di eleidina (lipoproteina intercellulare con lipidi e zolfo che viene prodotta a partire dalla cheratoialina che rifrange la luce e impedisce l'abbronzatura in queste sedi). Le fibre cheratiniche sono ben rappresentate nel citoplasma, ma meno compatte che nello strato corneo.

È più rappresentato sulle superficie palmo-plantari.

La degenerazione diventa maggiore nello strato corneo.

5. Strato corneo

È costituito da cellule prive di nucleo e di contenuto ad eccezione della cheratina, proteina fibrillare che si accumula nella cellula conferendole una durezza particolare e rendendola così resistente agli attacchi esterni (l'accumulo di cheratina è già importante nello strato lucido, ma qui essa è completamente matura).

Le cellule sono eliminate nell'ambiente e c'è un equilibrio tra la proliferazione all'apice delle papille dermiche e la perdita dallo strato corneo.

La mancanza del nucleo rende queste cellule più resistenti ad abrasioni, infezioni (il patogeno necessita delle fonti di nutrimento cellulare quindi se la cellula è priva di organelli esso non può sopravvivere) mutazioni, ecc.

Le regioni più esposte a microtraumatismi (come mani e piedi), hanno uno strato corneo di dimensioni maggiori.

Melanociti

Sono in numero minore. Producono e sintetizzano la melanina che colora l'epidermide e proteggono dalle radiazioni UV che arrivano anche oltre la giunzione dermo-epidermica.

La melanina ha una funzione protettiva verso le radiazioni.

In EE il nucleo è colorato e il citoplasma è chiaro, con l'impregnazione argantica si vede invece la forma polipoide del melanocita, simile alla forma dei neuroni: infatti ha

derivazione neuroectodermica. Le diramazioni portano la melanina in mezzo ai cheratinociti, prolungando la barriera. Il melanosoma, all'interno dei melanociti, contiene la melanina.

L'epidermide appoggia sulla membrana basale costituita da lamina lucida e lamina densa (così dette per l'aspetto alla microscopia elettronica).

Al di sotto della membrana basale si trova il derma, di cui si distinguono gli strati superficiale (corpo papillare) medio (chorion) e profondo (reticolare). Al di sotto del derma si trova l'ipoderma.

Derma e ipoderma sono strutture atte alla riparazione della cute. Quando anche i cheratinociti basali sono lesionati si ha una cicatrizzazione grazie ai fibroblasti di questi strati.

Nei connettivi di sostegno sono presenti: vasi, nervi, collagene, fibre elastiche, dotti delle ghiandole e follicoli piliferi.

Fibre elastiche e collagene conferiscono all'epidermide una proprietà elastica che ne garantisce deformabilità a seconda delle esigenze (come un edema che distende la cute).

ANNESSI CUTANEI

Hanno funzione protettiva e sono:

- peli
- ghiandole sebacee □ olocrine
- ghiandole sudoripare □ eccrine e apocrine
- unghie

Le ghiandole sebacee sono associate al follicolo pilifero.

Le ghiandole sudoripare sono tubulari e si aprono sulla superficie cutanea.

Sebo □ miscela di grassi (32% di trigliceridi; 15% di acidi grassi insaturi; 15% acidi grassi saturi; 15% cere ecc) con funzione di lubrificante e di idratazione della cute, che contribuisce a rendere la cute elastica. Ha anche una funzione protettiva di impermeabilizzazione, importante perché quando si usa un prodotto topico, devo scegliere un veicolo sulla base delle caratteristiche della pelle e sulla profondità della lesione. Ha anche una funzione protettiva verso alcuni batteri, mentre è favorente per altri.

Le aree seborroiche del viso sono: giunzione del cuoio capelluto, il condotto uditivo esterno, la zona perinasale; altre zone ricche di ghiandole sebacee sono la regione medio sternale e medio dorsale.

Molte patologie cutanee sono causate da un eccesso di lavaggio (che elimina sebo).

Sudore □ acido e ipotonico, costituito per il 98% da acqua; 1,5% da Sali inorganici come NaCl e ammoniaca; 0,5% da composti organici, come uream creatinina, acido urico, acido lattico. La funzione delle ghiandole sudoripare è escretoria, atta all'eliminazione di questi prodotti di scarto. Il ruolo emuntorio della cute ha un'efficienza minore rispetto al rene, ma la superficie disponibile è molto ampia (di media un paio di metri di estensione).

FUNZIONI DELLA CUTE

Protettiva:

- aggressione meccanica
- aggressione calorica
- aggressione chimica
- aggressione biotica

Sensoriale:

- meccanoccezione
- termoccezione
- nocicezione

Secretoria:

- sudorale
- sebacea
- cheratinopoietica
- pigmentopoietica

Termoregolatrice:

- irradiazione
- conduzione
- evaporazione
- convezione

LESIONI ELEMENTARI DELLA CUTE

Sono alterazioni morfologiche a cui corrisponde un'alterazione istopatologica. Dal punto di vista eziopatogenetico sono di diversa origine.

Vanno distinte in primitive e secondarie. Le primitive possono essere o meno espressione di patologia ed insorgono come tali; le secondarie costituiscono l'aspetto evolutivo spontaneo o provocato di una lesione primaria preesistente.

Le **primitive** sono:

- macchia
- papula
- nodo
- vescicola
- bolla
- pustola
- pomfo

Le **secondarie** sono:

- crosta
- squama
- escoriazione
- ragade
- esulcerazione
- ulcerazione
- cicatrice

LESIONI ELEMENTARI PRIMITIVE

MACCHIA

Modificazione circoscritta del colorito cutaneo senza apprezzabili alterazioni di caratteri macroscopici dermici ed epidermici. Al tocco non percepisco nulla, salvo rare eccezioni come nel caso degli angiomi tubulari.

Sono date da:

- variazioni quantitative del pigmento melanico
- variazioni quantitative e qualitative del contenuto ematico
- alterazioni qualitative della pigmentazione

Variazioni quantitative e qualitative del contenuto ematico

1. Iperemia attiva (m. eritematose)

Non si tratta di un'alterazione strutturale, ma dà comunque un alterato colorito cutaneo. È una situazione reversibile in tempi anche rapidissimi. La cute è calda.

Esempi: esposizione eccessiva al sole, reazioni allergiche, infezioni che possono dare macchie diffuse.

2. Iperemia passiva (m. cianematose)

Date da condizioni di stasi ematica; appaiono di colore rosso-violaceo. Anche questa è una situazione reversibile, anche se di solito si tratta di una reversibilità lenta.

3. Difetto di vascolarizzazione (m. anemiche)
4. Diffusione di sangue nei tessuti superficiali (m. emorragiche)

Le macchie emorragiche sono lesioni persistenti che possono anche essere palpabili e si distinguono:

- ☐ petecchie ☐ puntiformi e lenticolari, piane o leggermente infiltrate
- ☐ ecchimosi o soffusioni ☐ contorno irregolare e dimensioni maggiori di 3 cm
- ☐ vibici ☐ emorragie lineari
- ☐ ematomi ☐ raccolte ematiche profonde

5. Esagerato sviluppo vascolare (angiomi) che si riducono alla digitopressione.

Nei casi di variazione del contenuto ematico sulla cute posso evidenziare anche alterazioni di temperatura oltre che di colore.

Variazioni quantitative del pigmento melanico

- Per eccesso (macchie pigmentarie) ☐ possono avere colore variabile in base a tipo e quantità di pigmento, livello topografico e spessore dell'epidermide.
Esempi: macchie caffè latte; nei; efelidi.
- Per difetto o assenza (macchie ipocromiche e acromiche) ☐ possono essere congenite o acquisite.
Esempi: vitiligine, in cui si ha una riduzione della melanina in tutti gli strati e tendono a scomparire anche i nei; traumi o ferite chirurgiche in cui si ha un esito cicatriziale, che ha una colorazione diversa rispetto allo strato basale contenente i melanociti.

Variazioni qualitative della pigmentazione

Presenza di sostanze colorate estranee giunte dall'esterno o attraverso il circolo.

Esempi: tatuaggi; depositi sottopelle di polvere da sparo; ittero per l'accumulo di bilirubina; accumulo di carotenoidi nei pazienti con insufficienza renale che risulta simile come effetto all'ittero.

PAPULA

Rilevatezza circoscritta, solida della cute, data da un inspessimento a sede epidermica (papula epidermica) e/o a un infiltrato infiammatorio negli strati più superficiali del derma (papula dermica).

Nella papula dermica il profilo dell'epidermide è normale, nella papula epidermica è frastagliato,

Esempi: brufolo; punture di insetto (che danno papule demiche); verruche che derivano da un'iperproliferazione cutanea; calli; cheratosi seborroiche che sono tipiche degli anziani su viso e dorso che si presentano come iperproliferazioni cutanee accompagnate da iperpigmentazione; papule da Lichen.

NODO

Formazione solida e circoscritta a sede dermica profonda od ipodermica, dovuta ad un infiltrato infiammatorio, neoplastico o ad un accumulo abnorme di sostanze varie. Ha tempi di insorgenza e di regressione maggiori rispetto alla papula. Sono lesioni profonde senza coinvolgimento dell'epidermide sovrastante.

Le differenze rispetto alla papula sono quindi dimensionali e nel grado di profondità.

Esempi: linfoma a partenza cutanea che può dare una distensione della cute sovrastante.

VESCICOLA

Piccola raccolta di liquido organico localizzata all'interno dell'epidermide o subito al di sotto di essa. Vanno distinte in base alla sede in:

- sottocornee
- intraepidermiche
- sottoepidermiche

Più è superficiale più è fragile e quindi una v. sottocornea si rompe spesso spontaneamente (le patologie che danno vescicole sottocornee spesso all'EO non presentano vescicole in quanto queste sono già scoppiate spontaneamente); le intraepidermiche o sottoepidermiche sono invece più robuste.

Il quadro clinico è molto diverso a seconda della sede della vescicola, per questa diversità istopatologica.

Ci sono due meccanismi alla base della formazione delle vescicole: spongiosi e degenerazione globiforme.

- **Spongiosi** □ è il meccanismo caratteristico dell'eczema. I cheratinociti dello strato spinoso, fisiologicamente sono ben adesi e in questo caso invece gli spazi tra cheratinociti sono più ampi rispetto al normale. La spongiosi si verifica quando un fenomeno infiammatorio provoca una vasodilatazione e un aumento di permeabilità capillare e di conseguenza un aumento di essudato nel derma e nell'epidermide. Si formano così delle vescicole intraepidermiche: le giunzioni tengono fino ad un certo momento dopo di che cedono e si formano le cavità che si riempiono di essudato.
- **Degenerazione globiforme** □ è il meccanismo caratteristico dell'infezione erpetica. Si ha un rigonfiamento dei cheratinociti che assumono un aspetto rotondeggiante. Le cellule aumentano troppo di dimensioni fino a staccarsi le une dalle altre e lisarsi. Colpisce prevalentemente gli strati spinoso e granuloso.

BOLLA

Corrispettivo della vescicola di dimensioni maggiori. Raccolta circoscritta di liquido organico a sede intraepidermica o sottoepidermica, perché quelle sottocornee non riescono a raggiungere dimensioni sufficienti prima di scoppiare.

Nelle bolle sottoepidermiche il tetto della bolla è tutta l'epidermide. Esse sono più tese e resistenti rispetto alle intraepiteliali e possono raggiungere dimensioni maggiori. Più facilmente esse sono sintomatiche poiché le terminazioni nervose sono più stirate.

Esempi: pemfigo; pemfigoide; erisipela; esposizione eccessiva alla luce solare.

PUSTOLA

piccola raccolta circoscritta di essudato purulento nell'epidermide o subito al di sotto di essa. Ha contenuto liquido e semisolido con raccolta di materiale patologico, che si percepisce come una rilevatezza sul piano cutaneo. (NB: papula e nodulo sono solidi per proliferazione dell'epidermide o per accumulo di materiale infiammatorio; vescicola e bolla sono liquide). Ha spesso una localizzazione follicolare: il follicolo è una soluzione di continuità della cute che diventa un facile punto di accesso per i batteri, determinando un'infezione. Non è una condizione indispensabile, ma è spesso follicolare. Si associa spesso ad un infiltrato flogistico. Si possono avere pustole follicolari anche in regioni in cui i peli sono poco rappresentati. Ha aspetti diversi a seconda dell'area interessata: nella psoriasi pustolosa palmo-plantare che si manifesta come lesioni pustolose purulente di materiale sterile (macrofagi e neutrofili) a livello dei palmi di mani e piedi dove lo strato corneo è ben rappresentato, non si formano lesioni a montagnola, ma rimangono più

piatte perché si solleva meno lo strato corneo.

POMFO

Edema circoscritto e fugace della cute. È un infarcimento liquido e circoscritto. Il fatto che sia fugace è caratteristico. È estremamente transitoria, le altre sono persistenti o comunque regrediscono nell'arco almeno di giorni-settimane. In questo caso si parla di comparsa e scomparsa in minuti ed è una lesione legata a vasodilatazione e stravasamento di liquido dai tessuti a cui segue una vasocostrizione che ripristina la condizione di partenza. È patognomica dell'orticaria. Anche la patognomonicità è caratteristica: le altre sono presenti anche in contesti patologici diversi, qui la lesione caratterizza un'unica patologia. Si vede come una lesione rilevata che al tatto risulta più dura e consistente del normale per la presenza di edema.

LESIONI ELEMENTARI SECONDARIE

Mentre le lesioni primitive derivano da un processo diretto sulla cute, le lesioni secondarie sono conseguenza di una pregressa lesione cutanea

CROSTA

Prodotto dell'essiccamento di liquido organico fisiologico o patologico (siero, sangue o pus) su preesistenti lesioni cutanee (vescicole, bolle, pustole).

Anche una lesione solida traumatizzata e escoriata, quindi non necessariamente a contenuto liquido, può dare una crosta.

Sono in sedi e colori diversi a seconda del liquido che si è asciugato. L'impetigine è un'infezione batterica della cute con bolle e vescicole iniziali seguite poi da escare, che sono in questo caso gialle, elemento caratteristico di infezioni o sovrainfezione batteriche.

Può derivare anche da epitelomi che tendono ad ulcerarsi: in questo caso la crosta è dovuta sia a processi necrotici sia infettivi.

SQUAMA

Prodotto dello sfaldamento patologico dello strato corneo.

Normalmente le cellule dello strato corneo sono continuamente perse nell'ambiente, meccanismo questo atto al mantenimento dell'omeostasi cutanea. In condizioni normali l'eliminazione è inapparente, ma quando ho un danno o un fenomeno infiammatorio, che sono elementi di stimolo della proliferazione cellulare, i processi dello strato corneo sono accelerati: sono eliminati ammassi di cellule e non cellule singole. Le cellule perse massivamente rimangono attaccate fra loro tramite desmosomi, quindi lo sfaldamento è ben visibile ed è detto squama. Essa appare bianca: normalmente non si percepisce questo colore dello strato corneo poiché esso è attaccato agli strati inferiori; in questo caso lo strato corneo si stacca e si infila dell'aria tra esso e gli strati sottostanti, determinando appunto questo aspetto.

Le squame si classificano in base alle dimensioni:

- s. furfuracee □ la più piccola, tipica della forfora
- s. pitiriasiche
- s. lamellari

- s. laminari
- s. foliacee □ tipica della cute dopo l'ustione.

Nella psoriasi si vedono desquamazioni soprattutto nelle zone in cui lo strato corneo è meglio rappresentato come ad esempio il tallone.

L'**ipercheratosi** è un aumento di spessore dello strato corneo in cui è visibile anche una desquamazione. Dal punto di vista istopatologico ed anche eziopatogenetico distinguiamo:

- **ortokeratosica** □ lo strato corneo è inspessito e tende a staccarsi ma mantiene la normalità cellulare: le cellule dello strato corneo sono sempre ricche di cheratina e senza nucleo, ne vedo solo di più.
- **paracheratosica** □ ci sono i nuclei nelle cellule dello strato corneo, indice di anomalia di maturazione e di proliferazione più rapida, si ha nella psoriasi.

Clinicamente non sono distinguibili, ma ci aiuta il quadro anatomo-patologico. Si ha anche una diversa affinità ai coloranti: nella paracheratosica lo strato corneo appare più viola in EE.

ESCORIAZIONE

Soluzione di continuo, spesso lineare, di natura traumatica che interessa l'epidermide e talora anche gli strati più superficiali del derma (graffio).

È spesso conseguenza del prurito (lesione da grattamento).

Il prurito è un sintomo variabile da un paziente all'altro e quindi poco oggettivabile, ci sono infatti scale con cui attribuire un punteggio.

RAGADE

Soluzione di continuo dell'epidermide e degli strati superficiali del derma per patologica riduzione o perdita di distensibilità della cute. La cute è elastica e segue il movimento del muscolo sottostante, ma se perde di elasticità, al movimento del tratto corrispondente, si verificano delle soluzioni di continuo che sono appunto le ragadi.

Sono più frequenti nelle zone più soggette a traumatismo e meno elastiche come: dita, palmi delle mani e dei piedi, ecc.

Di per sé la ragade non è particolarmente significativa, ma fa da accesso per infezioni, batteriche o mitotiche.

ESULCERAZIONE

Perdita di sostanza interessando l'epidermide e gli strati più superficiali del derma, dovuta ad un processo patologico.

Esempi: sifiloma primario che è un'esulcerazione a livello genitale, indolente, di colore aranciato.

ULCERAZIONE

Perdita di sostanza interessando l'epidermide, derma e talora anche il sottocutaneo, dovuta ad un processo patologico, con scarsa tendenza alla cicatrizzazione.

Differisce dalla precedente per la profondità del tessuto interessato.

Data la profondità di invasione ha difficoltà nella guarigione, che richiede tempi molto lunghi.

Esempi: ulcere da stasi circolatoria che presentano tessuto sclerotico e parzialmente

edematoso con perdita di sostanza profonda.

CICATRICE

neoformazione di tessuto connettivo e di epidermide per il riparare una perdita di sostanza traumatica o patologica. È un tessuto meno elastico e fibroso, con pigmentazione assente e assenza di follicoli piliferi. La differente consistenza può anche essere percepibile al tatto.

CHELOIDE

non è una lesione elementare secondarie. È una cicatrice per risposta esagerata del connettivo per un trauma cutaneo anche minimo. È una riparazione esuberante. È un fenomeno a crescita lenta, che si accompagna ad una sintomatologia di sensibilità alterata (parestesie), che non regredisce e che recidiva quando asportata.

Il loro trattamento è molto problematico.

Hanno un aspetto vegetante e possono causare anche problemi funzionali di movimento per le loro dimensioni.

Presentano inoltre delle aree più scure e altre aree ipopigmentate.

DERMATOMICOSI SUPERFICIALI

Questo gruppo di patologie colpisce la cute ma anche gli annessi.

Gli agenti infettanti sono:

- **Dermatofiti** □ funghi filamentosi, che si riproducono tramite spore
- **Lieviti** □ Candida e Malassezia
- **Muffe** □ infezioni miste, onicomicosi e micosi profonde.

Si tratta di lesioni eritemato-desquamative, tondeggianti, a volte cercinate con periferia convoluta, con tendenza all'estensione periferica ed alla risoluzione centrale. Si può osservare una tendenza alla microvescicolazione periferica perché il fungo si nutre di cheratina e si sposta perifericamente dopo aver esaurito quella centrale per potersene nutrire.

Diagnosi

Esame microscopico diretto □ dopo macerazione con KOH 10% per 20 minuti (osservazione di ife e/o spore).

Esame microscopico colturale □ semina su terreno di Sabouraud o terreni selettivi per i dermatofiti, identificazione della specie. Dopo due settimane dalla semina a 26 gradi si sviluppano le colonie che si vedono anche macroscopicamente. Si verifica quindi genere e specie.

La verifica della specie può anche avvenire tramite metodiche di biologia molecolare.

Le t. Mentagropythes hanno un aspetto microscopico caratteristico a cavaturaccioli.

Il M. canis ha un aspetto plurisetato (con molte linee orizzontali).

I mycrosporium mostrano macroconidi (?).

Fattori favorenti le micosi superficiali

Si distinguono in:

- **Fisiologici**
 - Infanzia: per la cute sottile
 - Gravidanza: per l'immunodepressione relativa
 - Invecchiamento
- **Farmaci**
 - Antibiotici
 - Corticosteroidi
 - Estroprogestinici
 - Immunosoppressori

- **Patologici**
 - Malattie metaboliche
 - Neoplasie
 - AIDS
- **Esogeni**
 - Umidità
 - Temperatura
 - Macerazione
 - Iperidrosi
 - Traumatismi

TIGNE (O TINEAE, DERMATOFITOSI, EPIDERMOFIZIE)

Le micosi cutanee superficiali vengono comunemente indicate con il termine latino di Tinea, seguito dall'indicazione latina della zona parassitata. Sono causate da funghi cheratinofili (cheratinasi).

La parola tinea è fatta seguire da un aggettivo che indica la sede (cruris, faciei, capitis ecc).

Ci sono tre generi di funghi cheratinofili:

- **Microsporum** □ con 14 specie
- **Trichophyton** □ con 19 specie
- **Epidermophyton** □ con 1 specie

I dermatofiti vanno distinti in:

- **Antropofili** □ in cui il veicolo è l'uomo, di cui:
 - T. rubrum
 - T. mentagrophytes variante interdigitale
 - T. violaceum
 - T. tonsurans
 - E. floccosum
 - M. Audouini
- **Zoofili** □ in cui il veicolo è l'animale, di cui:
 - M. canis: è quello coinvolto maggiormente e il veicolo (nonostante il nome) è nel 90% dei casi il gatto, in casi più rari il cane
 - T. mentagrophytes variante mentagrophytes: trasmesso prevalentemente dai conigli, ma anche da piccoli roditori, bovini e cavalli
 - T. verrucosum: trasmesso prevalentemente da bovini, ma anche da cavalli
- **Geofili**
 - M. gypseum

Gli elementi comuni di questo tipo di infezioni sono:

- 1) Lesioni rotonde od ovalari, eritemato-squamose

- 2) Tendenza all'estensione periferica, margine rilevato (micro-vescicolazione)
- 3) Risoluzione centrale

Sedi

Vanno distinte in:

- Tigne della **cute glabra** di cui
 - T. corporis
 - T. faciei
 - T. manum
 - T. cruris
- Tigne degli **annessi** di cui:
 - T. capitis
 - T. barbae
 - T. unguium

Forme cliniche

Tinea corporis

È causata da dermatofiti antropofili, geofili, zoofili.

Colpisce donne e bambini, a causa della cute più delicata, prevalentemente in aree cutanee scoperte ed è favorita dal contatto con animali.

Le lesioni sono eritemato-desquamative anulari, con orletto periferico rilevato, molto figurate.

Diagnosi differenziale:

- **Impetigine** □ l'orletto presente nelle lesioni impetiginose è però indicativo di una bolla pregressa che è scoppiata.
- **Psoriasi** □ le lesioni non presentano però risoluzione centrale e la componente desquamativa è maggiormente rappresentata.
- **Pitiriasi rosea di Gibert** □ patologia autolimitante entro 12-16 settimane, caratterizzata da lesioni eritemato-desquamative, sul tronco e il dorso. In genere asintomatica o a volte associata a sindrome influenzale e astenia. Si pensa che possa essere causata da un virus della famiglia degli Herpes. Si presenta in un primo momento come una chiazza madre, di solito al tronco, pruriginosa; compaiono poi le lesioni satelliti.
- **Eczema tricofitoide** □ queste lesioni possono andare incontro a sovrainfezione; compaiono prevalentemente ai cambi di stagione o come conseguenza di allergia al nichel.

Tinea faciei

Colpisce soprattutto bambini e donne adulte, sempre per la cute sottile.

Causata da dermatofiti antropofili, zoofili, geofili.

Si tratta di lesioni eritemato-squamose figurate, circondate da margine rilevato e squamo-crostoso con scarsa tendenza alla risoluzione centrale. Il prurito è modesto (in generale il prurito non è una caratteristica fondamentale per quanto riguarda le micosi). A volte si manifesta dopo l'assunzione protratta di corticosteroidi e regredisce alla sospensione della terapia.

Diagnosi differenziale:

- **Lupus** □ caratterizzato da lesioni ipercheratosiche, con cheratosi molto aderente e che determina esito cicatriziale. Il lupus subacuto e discoide sono limitati alla cute. Altre varianti sono ad interessamento sistemico.
- **Eczema del bambino**
- **Impetigine**

Tinea barbae

È una forma rara, che colpisce barba e baffi, soprattutto in soggetti a contatto con animali, in particolar modo conigli e roditori.

È causato da: *Tr mentagrophytes*, *Tr verrucosum*, *Tr. Violaceum*.

Ci sono forme infiammatorie (più frequenti) e aflegmasiche; è frequente la sovrainfezione.

Talvolta si presenta anche con lesioni pustolose.

Sono possibili esiti cicatriziali permanenti.

Queste forme si associano anche ad un interessamento linfatico con linofadenopatia e interessamento sistemico.

Tinea manuum

Colpisce più frequentemente uomini adulti, probabilmente per motivi professionali.

Le lesioni sono solitamente monolaterali palmari finemente desquamanti, di tipo eritemato-desquamativo, anulari, figurate, pruriginose, raramente vescicolose.

Il contagio è esogeno o autoinoculazione (focolaio pre-esistente in altra sede)

I patogeni coinvolti sono: dermatofiti antropofili (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*), zoofili (*M. canis*, *T. verrucosum*), geofili.

Diagnosi differenziale:

- **Disidrosi**
- **Psoriasi palmare**

Tinea cruris

Viene anche detta Epidermofizia inguinale.

È causata da dermatofiti antropofili (*T. rubrum*, *E. floccosum*).

Si caratterizza per la presenza di chiazze eritemato-desquamative simmetriche, a estensione centrifuga con esordio a livello della piega inguinale, infatti è anche legata alla macerazione, ed estensione lungo la coscia, ma anche lungo la piega glutea, con possibili lesioni satelliti. Normalmente, a differenza della candidosi, non comporta la formazioni di ragadi. Ha una tendenza al decorso cronico e recidivante.

Interessa prevalentemente giovani adulti, soprattutto maschi.

È riconosciuta una trasmissione sessuale, anche se non è la principale via di contagio.

I fattori predisponenti sono: obesità, clima caldo-umido, indumenti stretti, tutti fattori che favoriscono la macerazione.

Diagnosi differenziale:

- **Eritrasma** □ patologia a eziologia batterica, che richiede terapia antibiotica. La diagnosi differenziale è semplice con la luce di Wood, a cui l'eritrasma risponde con una fluorescenza color corallo. (**NB**: La lampada di Wood è una sorgente luminosa che emette radiazioni elettromagnetiche prevalentemente della gamma degli UV e in misura trascurabile della luce del visibile. Produce quindi luce non visibile all'occhio umano e viene usata per illuminare materiali su cui una radiazione elettromagnetica induce effetti di fluorescenza fosforescenza).
- **Psoriasi invertita** □ in queste lesioni non si ha però la tendenza alla risoluzione centrale.

Tinea pedis (piede d'atleta)

Si tratta di un'infezione fungina che interessa, almeno inizialmente, un solo piede, con estensione successiva al piede controlaterale.

L'aspetto clinico è polimorfo e si distinguono tre forme:

- **Varietà interdigitale** □ esordisce fra il 4° e 5° dito con essudazione e macerazione (per questioni di postura sono le zone con più macerazione), con tendenza all'espansione alle zone limitrofe. Si può complicare con delle ragadi.
- **Varietà disidrosiforme o vescicolo-bollosa** □ inizia sulla superficie plantare, in particolare a livello dell'arco plantare e delle superfici laterali del piede, con vescicole poco flegmasiche che tendono a confluire in bolle, su un terreno eritemato-edematoso. Alcune vescicole danno luogo ad erosioni dolorose, con successive desquamazione e macerazione. Tende a recidivare in primavera ed ha una frequenza maggiore nei soggetti atopici.
- **Varietà squamo-ipercheratosica o a mocassino** □ alternarsi di aree squamo-ipercheratosiche e disidrosiformi sulla superficie plantare del piede con formazione di lamelle bianco-argentee su superficie eritematosa.

In generale è rara nei bambini; è più frequente nei maschi.

I patogeni coinvolti sono dermatofiti antropofili: *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*.

È favorita da calzature di gomma, iperidrosi, deambulazione a piedi nudi (doccia, piscina), disturbi circolatori.

Inoltre è possibile la comparsa di lesioni eczematose a distanza (MICIDI) sostenute da meccanismi di ipersensibilità allergica a componenti micotici ad attività antigenica.

Diagnosi differenziale:

- **Psoriasi plantare** per la forma ipercheratosica
- **Disidrosi** per la tinea disidrosiforme

Tinea unguium

NB: La *Tinea unguis* è l'infezione ungueale da dermatofiti; l'onicomicosi è l'infezione ungueale da miceti.

I patogeni responsabili sono: *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, lieviti e muffe.

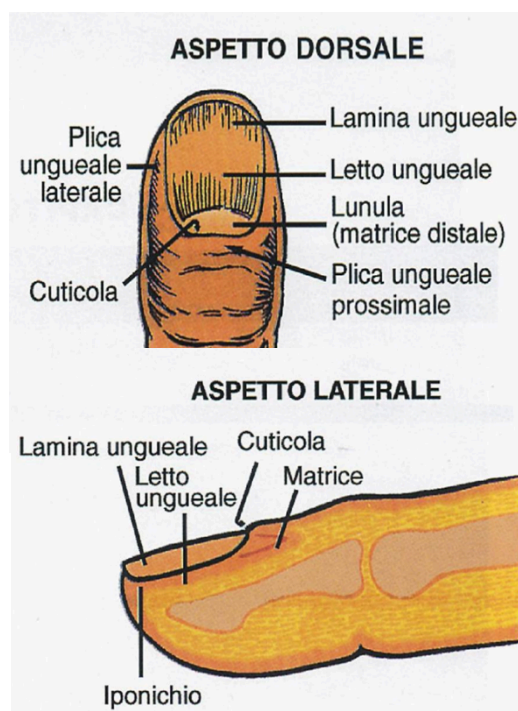
I fattori predisponenti sono: turbe circolatorie, diabete, microtraumi, fumo, età avanzata, modificazioni del pH, micosi in altre sedi (spesso interdigitale).

Si presenta come una macchia biancastra sul bordo libero o sui margini laterali della lamina ungueale, ad estensione progressiva fino ad interessare l'intera unghia, che appare opaca, giallastra ("unghia lessata") e friabile ("a midollo di giunco"). Spesso è presente ipercheratosi ungueale.

L'evoluzione è lenta e cronica, difficilmente interessa tutte le unghie. Di solito è poco contagiosa.

Sono possibili quattro quadri, in base alla sede:

- **onicomicosi subungueale latero-distale** □ i miceti parassitano lo strato corneo dell'iponichio e del letto ungueale con successiva ipercheratosi e distacco della lamina dal letto ungueale.
- **onicomicosi subungueale prossimale** □ i miceti partendo dalla faccia profonda della piega ungueale parassitano la porzione ventrale della regione prossimale della lamina ungueale. Clinicamente si osservano chiazze bianche che dalla lunula si diffondono distalmente. È più frequente negli immunodepressi.
- **onicomicosi bianca superficiale** □ i dermatofiti invadono direttamente la superficie esterna della lamina ungueale, che funge sostanzialmente da mezzo di coltura per la colonia micotica. Clinicamente si osservano piccole chiazze bianco-opache a limiti netti. La parte della lamina interessata diventa rugosa, molto friabile, facilmente asportabile con una curette.
- **onicomicosi totale** □ raramente è primitiva e rappresenta la progressione delle varietà precedenti. La lamina diventa friabile e si disintegra, mettendo in evidenza il letto ipercheratosico.



L'area onicolitica può essere, a seconda dei microorganismi presenti, di colore variabile dal giallo, al marrone (il bruno è tipicamente da candida o da batteri, di cui soprattutto da *Pseudomonas*), al verde. Ci sono quadri che possono avere una componente che può far sospettare la presenza di melanina, in realtà la colorazione è causata dal fatto che alcuni funghi producano un pigmento simile alla melanina.

L'onicomicosi può essere indicativo di immunodepressione nel soggetto che non è ancora emersa.

Il tutto può partire da un traumatismo che può danneggiare la parte superiore dell'unghia, permettendo poi la maturazione in sede di forme micotiche.

Diagnosi differenziale:

- **Psoriasi ungueale** □ in questa patologia si hanno depressioni puntiformi (pits); unghia color rosa salmone; onicolisi.

- **Lichen planus** □ in cui si hanno strie o creste longitudinali della lamina (onicoressi) ed il quadro ungueale si associa spesso all'alopecia.

Tinea capitis

Gruppo di quadri clinici che colpiscono soprattutto i bambini in età pre-puberale, in cui il parassitismo primario è circoscritto al capello.

Si dividono in:

- **Aflegmasiche:** tinea microsporica, tinea tricoftica.
- **Flegmasiche:** tinea favosa, kerion.

Sono molto infettive e soggette a segnalazione ASL.

□ ***Tinea capitis microsporica***

Colpisce i bambini sino a 11-12 anni.

I patogeni sono: *Microsporum canis*, *M. audouini*, *M. persicolor*, *M. gypseum*.

È asintomatica.

Il contagio è sostenuto spesso da contatti con animali domestici (gatti, cani), altri casi in comunità o famiglia.

Chiazze alopeciche singole di grandi dimensioni (3-5 cm), ricoperte da squame furfuracee o lamellari biancastre, ma senza rossore o eritema. I capelli sono troncati a pochi mm dall'ostio follicolare, di colore opaco-grigiastro.

Nella forma ectotrix le spore si dispongono a manicotto all'esterno del pelo; nella forma endotrix si dispongono all'interno.

C'è una possibile evoluzione in kerion.

Diagnosi: esame microscopico diretto (parassitismo ecto-endotrix), esame colturale, luce di Wood (fluorescenza verde brillante).

Terapia: richiede un trattamento sistemico con griseofulvina per os (15-20 mg/kg) per almeno un mese (controllo funzionalità epatica). La terapia topica è adiuvante. I contatti vanno evitati per almeno una settimana (anche se i genitori di solito non si infettano, ma è indicata comunque la bonifica di tutti gli indumenti che sono venuti a contatto coi capelli del bambino per evitare le spore e la contaminazione).

□ ***Tinea capitis tricoftica***

Colpisce i bambini in età pre-puberale, in prevalenza femmine.

I patogeni coinvolti sono: *Trichophyton violaceum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, (è meno contagiosa della tinea microsporica).

Si presenta come chiazze alopeciche multiple di piccole dimensioni (0,5-1,5 cm), disseminate sul cuoio capelluto, rotondeggianti, ricoperte da squame furfuracee grigiastre, con monconi di capelli spezzati all'ostio follicolare.

C'è una possibile evoluzione in kerion.

Diagnosi: esame microscopico diretto (parassitismo endotrix), esame colturale, luce di Wood (fluorescenza grigio-azzurra).

Diagnosi differenziale:

Psoriasi □ i pazienti non presentano però alopecia.

Pseudotinea amiantacea □ è considerata una variante della psoriasi ma con un andamento benigno. È caratterizzata dalla presenza di squame spesse che causano un incarcerationamento dei capelli che rimangono ben adesi al cuoio capelluto.

Alopecia areata □ in cui si ha una rarefazione dei follicoli piliferi in aree circoscritte.

Terapia: griseofulvina per os (15-20 mg/kg) per almeno un mese associata a terapia topica.

□ **Kerion**

Costituisce una forma flegmasica granulomatosa, che spesso rappresenta l'evoluzione di una tinea capitis sottoposta a terapie incongrue o di breve durata.

È caratterizzata dalla comparsa di placche o noduli flogistici, pustole e squamo-croste. I capelli si staccano facilmente, anche se di aspetto apparentemente normale (alopecia cicatriziale). Le lesioni sono dolorose; è presente linfadenopatia regionale, con, talvolta, comparsa di febbre.

Terapia: griseofulvina e antibiotici per os per evitare sovrainfezioni.

□ **Tinea favolosa**

Si tratta di una forma grave e molto rara, oggi praticamente sparita, ad evoluzione cicatriziale, che colpisce soprattutto bambini fra 4 e 10 anni.

Il contagio è interumano ed è possibile l'infezione dai ratti.

I patogeni coinvolti sono: *Trichophyton schoenleini*, *T. quinckeanum*

È caratterizzata dalla comparsa di lesioni dette scutuli di colore giallo sul cuoio capelluto. I capelli parassitati sono opachi, troncati a pochi mm dall'ostio follicolare. Evoluzione lenta verso l'alopecia cicatriziale.

Ci sono tre varietà quali: scutulare, squamosa, impetiginoide.

Diagnosi: esame diretto (parassitismo endotrix), colturale.

Terapia: griseofulvina per os, antimicotici e cheratolitici topici.

□ **Tinea granulomatosa**

Costituisce una micosi profonda, dovuta alla penetrazione dei miceti lungo i follicoli piliferi, provocando reazioni infiammatorie endo- e peri-follicolari di tipo follicolitico acuto ad evoluzione suppurativa, e cronico, con rottura del follicolo e formazioni di veri e propri granulomi da corpo estraneo.

Spesso tali quadri si osservano in pazienti defedati o sottoposti a terapie inadeguate (cortisonici).

Il quadro clinico è variabile e si presenta solitamente come lesioni in placca, noduli.

□ **Tinea incognita**

Quadro clinico atipico, spesso molto esteso e di lunga durata.

La malattia è spesso causata da mancata diagnosi iniziale e conseguente applicazione di corticosteroidi topici o sistemici.

PITYRIASIS VERSICOLOR

Micosi superficiale, cronica, estremamente frequente, sostenuta da *Pityrosporum orbicolare* o *Malassezia furfur*

Colpisce tutte le età, soprattutto i giovani.

I fattori predisponenti sono: iperidrosi, seborrea, clima caldo-umido, mal. metaboliche, immunosoppressori, soggetti defedati.

Si presenta come lesioni puntiformi o lenticolari, finemente desquamanti (segno del colpo d'unghia o del truciolo), di colore variabile dal giallastro al bruno, con tendenza all'estensione periferica, localizzate soprattutto a tronco e braccia. Si rende evidente alla fine dell'estate come discromia.

È possibile evoluzione acromizzante (azione tossica dei lipoperossidi sui melanociti).

Diagnosi: esame micologico diretto e colturale (terreno di Sabouraud ricoperto di olio di oliva), luce di Wood (fluorescenza giallo-verde).

Terapia topica: solfuro di selenio, iposolfito di sodio, imidazolici, ciclopiroxolamina. Nelle forme diffuse e recidivanti: itraconazolo per os.

Le chiazze discromiche persistono fino a nuova esposizione solare. Spesso, nonostante il paziente sembri guarito, le lesioni ricompaiono l'anno successivo.

Quando si evidenziano delle macchie discromiche, iper o ipocromiche, ma senza desquamazione, significa che il patogeno è in realtà morto.

CANDIDOSI

Si tratta di processi infettivi sostenuti da lieviti del genere *Candida*.

La *Candida albicans* è un saprofita del tubo digerente dell'uomo, opportunista patogeno.

La crescita è favorita da umidità e macerazione cutanea.

I fattori favorenti sono: diabete, alterazioni immunologiche, HIV, endocrinopatie, obesità, iperidrosi, gravidanza, farmaci (corticosteroidi, antibiotici, immunosoppressori).

Comprendono:

- Candidosi del cavo orale
- Candidosi delle pieghe
- Candidosi genitali
- Candidosi delle unghie
- Candidosi sistemica

Candidosi del cavo orale

Comprendono:

- **Cheilite angolare** □ interessa le commissure labiali, causa lesioni squamo-crostose sovrapposte a ragadi; possibile estensione a cute e mucosa adiacenti. Frequente in soggetti edentuli o portatori di protesi dentarie;
- **Cheilite candidosica** □ flogosi labiale con lesioni eritemato-edematose e desquamazione, con presenza di ragadi dolorose;

- **Stomatite (mughetto)** □ lesioni biancastre, facilmente asportabili, che ricoprono aree eritematose e piccole erosioni dolorose alle mucose della cavità buccale. Frequente nel bambino e nei soggetti defedati, può determinare una glossite candidosica. (D.D. con leucoplachia, lichen ruber planus, placche opaline luetiche)

Diagnosi differenziale:

Leucoplachia □ lesione precancerosa, asintomatica e aderente.

Candidosi delle pieghe

Possono interessare le grandi pieghe (ascelle, inguine, pieghe sottomammarie e addominali, solco intergluteo) e/o le piccole pieghe (spazi interdigitali).

Al fondo della piega è spesso presente una ragade dolorosa, ricoperta da induito biancastro, maleodorante. L'area appare eritematosa, di colore rosso scuro, macerata, circondata da piccole lesioni satelliti eritemato-pustolose ed orletto desquamativo

Candidosi genitale

Comprendono:

- **Vulvo-vaginite** □ infezione acuta delle mucose che si presentano eritematose, con vescico-pustole e piccole erosioni; la secrezione è biancastra e densa. Può associarsi a cervicite erosiva; spesso costituisce una MST.
- **Balanite e balano-postite** □ colpiscono le mucose di glande e/o solco balano-prepuziale con lesioni eritemato-pustolose ed erosioni circondate da orletto desquamativo, presenza di induito biancastro, grumoso. Può derivare da candidosi uretrale o intestinale, ma può costituire una MST.
- **Uretrite** □ eritema ed edema del meato uretrale esterno, essudato biancastro purulento, soggettivamente prurito, bruciore, dolore, disuria e pollachiuria. Può essere trasmessa per via sessuale (MST).
- **Candidosi infantile gluteo-genitale** □ inizia in sede perianale e si estende alle zone contigue; si osservano pustole su fondo eritematoso, tendenti a confluire in vaste chiazze e lesioni eritemato-desquamative

Candidosi ungueale

Causano onissi e perionissi a piedi e mani.

- **Perionissi** □ infezione del perionichio ed epinichio, si presenta con cute eritematosa, edematosa e tesa, dolente, con fuoriuscita di pus alla compressione.
- **Onissi** □ interessa la lamina ungueale con piccole chiazze bianco-giallastre o brune e distrofie ungueali (solchi trasversali, fragilità) che possono condurre all'onicolisi.

Colpisce soprattutto soggetti che mantengono a lungo le mani nell'acqua (baristi, cuochi, lavapiatti, lavandaie, etc).

Spesso l'infezione è mista (batterica e da Candida).

Candidosi sistemica

Soprattutto in soggetti defedati e/o sottoposti a terapia poli-antibiotica o corticosteroidica sistemica, portatori di cateteri venosi a permanenza, tossicodipendenti, HIV.

Può interessare vari organi ed apparati con varie manifestazioni.

Una forma grave è data dalla Candidosi mucocutanea cronica, che colpisce cute, mucose ed annessi (unghie) con lesioni granulomatose ipertrofiche e papillomatose in soggetti con difetto immunitario prevalente per la Candida (spt. endocrinopatie).

Infine la Candida può causare follicoliti più o meno diffuse, di frequente osservazione nei tossicodipendenti.

TERAPIA

Si distinguono:

- **Farmaci sistemici** (uso enterale)
- **Farmaci topici** (creme, schiume, emulsioni, soluzioni, polveri, lacche ungueali)

Il **meccanismo d'azione** è di tipo fungistatico e fungicida per inibizione della sintesi del lanosterolo.

Il **metabolismo** è prevalentemente epatico (attenzione all'interazione con altri farmaci).

Durata terapia: da 7 giorni in poi (preparazioni locali necessitano di 2-3 settimane di applicazione).

Si assiste ad un miglioramento già dopo una settimana, ma se sospendo ritorna. Il miglioramento dei primi giorni è legato anche al fatto che abbia anche un'azione antiinfiammatoria.

I farmaci sono:

☐ **Imidazolici**

Fungistatici, bloccano la sintesi dell'ergosterolo. Hanno anche proprietà antibatteriche e anti-infiammatorie.

Sistemici: Itraconazolo, Fluconazolo, (Chetoconazolo: epatotossico)

Per uso topico: bifonazolo, econazolo, fenticonazolo, isoconazolo, chetoconazolo, miconazolo, oxiconazolo, tioconazolo.

☐ **Allilamine**

Fungicida, bloccano la sintesi dell'ergosterolo

Sistemici: Terbinafina

Per uso topico: terbinafina, naftifina

☐ **Griseofulvina**

Fungistatico, attivo solo su dermatofiti. Non funziona su candida e altri.

Va richiesto il monitoraggio degli enzimi epatici.

Terapia di scelta nella Tinea capitis (10-20 mg/kg/die) per 40 giorni.

☐ **Amfotericina B**

Fungistatico, appartiene alla famiglia dei polieni.

Utilizzato nella terapia di micosi sistemiche (aspergillosi, criptococchi, istoplasmosi etc), è inattivo sui dermatofiti.

Uso parenterale, spesso associato a 5-Fluorocitosina (azione sinergica).

Tossicità renale e apparato emopoietico.

□ ***Piridoni***

ciclopirox, ciclopiroxolamina

□ ***Nistatina***

attiva su Candida

□ ***Amorolfina***

□ ***Tolnaftato***

□ ***Solfuro di selenio***

Per la P. versicolor

PIODERMITI

Meccanismi di difesa dalle infezioni cutanee

I principali meccanismi di difesa contro le infezioni cutanee sono:

- **strato corneo:**

barriera fisica contro l'ingresso dei batteri;

eliminazione dei batteri durante il processo di desquamazione;

cellule prive di fonti di energia utilizzabili dai batteri;

- **pH acido:**

attività antimicrobica contro flora transitoria;

seleziona la flora residente;

- **sistema immunitario cutaneo:**

risposta immune cellulo-mediata;

produzione di IgG e IgA secrete attraverso le ghiandole eccrine;

- **antagonismo da parte della flora residente.**

Metodiche non invasive per la valutazione della funzione barriera della cute

- **Tewameter** □ misura la perdita di acqua dalla cute. Il tewameter è un apparecchio che misura la quantità d'acqua che attraversa i vari strati dell'epidermide e viene rilasciata sulla superficie cutanea.

Il TEWL è legato alla funzione di barriera della pelle: se è integra si avrà minor passaggio di sostanza in entrambe le direzioni (difesa della pelle e mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica dell'organismo).

Alti valori di TEWL, invece, indicano maggior perdita di liquidi e quindi minor potere protettivo della barriera cutanea. E' il caso di una pelle esposta a fattori chimici o fisici, o affetta da processi patologici di varia natura.

- **Sebometro** □ misura la quantità di sebo presente nella cute. Il sebometro permette di misurare la quantità di sebo, che è una sostanza secreta dalle ghiandole sebacee del derma il cui ruolo è di deterzione dell'epidermide e di formazione di uno strato idrolipidico di protezione.

La misurazione della quantità di sebo serve a valutare il grado di attività delle ghiandole sebacee e permette il riconoscimento precoce di alcune variazioni patologiche, come la sebastasi nell'anziano o la manipolazione di sostanze che interferiscano con la sintesi lipidica (con successivo sviluppo di eczemi).

E' utile inoltre per valutare l'efficacia in ambito farmacologico e cosmetologico di farmaci con funzione seboregolatoria

- **pHmetro** □ misura il pH superficiale della cute. Normalmente il pH acido della cute, garantisce una protezione battericida creando un ambiente non adatto alla sopravvivenza di microrganismi patogeni, ed inoltre permette la funzionalità di

enzimi che servono per la processazione e la formazione del film lipidico di superficie.

Un'alcalinizzazione cronica determinata da agenti aggressivi o patologie sistemiche provoca un lento deterioramento della pelle e fenomeni di invecchiamento cutaneo precoce.

I valori di pH possono essere influenzati dall'uso di detergenti, sostanze chimiche o di uso comune.

- **Corneometro** □ misura il grado di umidità degli strati superficiali dell'epidermide. È costituito da una sonda che, appoggiata sulla zona cutanea interessata, misura la capacitance elettrica della superficie della pelle che varia in base all'umidità contenuta nella cute.

Flora cutanea

Sulla cute sono normalmente ospitati numerosi batteri, che si trovano prevalentemente nello strato corneo e negli infundiboli piliferi.

Il loro numero varia da poche centinaia per cm² sulle superfici aride dell'avambraccio e della schiena, a 10.000 per cm² sulle zone umide come le ascelle e l'inguine.

Questa flora normale gioca un ruolo importante nel prevenire la colonizzazione della cute da parte di microrganismi estranei, ma necessita anche di essere tenuta sotto controllo.

Si distingue in:

- **Transeunte** □ contaminanti occasionali di origine ambientale o provenienti da altri distretti come il tubo digerente. Normalmente non si moltiplicano sulla cute.
- **Nomade** □ contaminanti transitori (settimane o mesi), si moltiplicano in maniera discontinua.
- **Residente** □ abitanti permanenti degli strati più esterni del corneo, in cui si moltiplicano regolarmente.

La flora residente è rappresentata da:

- Micrococchi (*M. luteus*, *M. varians*)
- *Corynebacterium acnes* (zone seborroiche e spazi perifollicolari)
- *Pytirosporum ovale*
- *Candida albicans*
- *Helcococcus kunzii* (ferite e ulcere in diabetici)
- *S. capitis*: fronte e cuoio capelluto
- *S. auricularis*: dotto uditivo esterno
- *S. haemolyticus*: ascelle e inguine
- *S. epidermidis*: volto, torace, ascelle
- *S. hominis*: ascelle e inguine
- *S. aureus*: fosse nasali. Normalmente non è presente sulla cute sana ma può colonizzare la cute lesa (dermatite atopica, psoriasi, dermatiti da contatto, diabete)

Si possono distinguere tre zone di cute:

- **zona secca** □ addome e arti, poco adatta all'impianto di germi, per lo più micrococchi e stafilococchi
- **zona macerativa** □ pieghe, adatta all'impianto di lieviti e dermatofiti
- **zona seborroica** □ volto, cuoio capelluto, parte superiore di tronco e dorso, adatta all'impianto di propionibatteri, lieviti, *Pytirosporum*

Fattori favorenti la sovrainfezione cutanea sono:

- a) alterazioni del mantello idrolipidico
- b) riduzione dello strato corneo
- c) macerazione (occlusione)
- d) traumatismi
- e) terapie topiche (corticosteroidi)
- f) diabete
- g) parassitosi

Quadri clinici delle piodermiti

Le piodermiti sono dermatiti infettive da piogeni, a frequente eziologia strepto-stafilococcica, a sede non annessiale o annessiale.

Per la **sede non annessiale** sono:

- impetigine
- pateruccio (pateruccio e impetigine sono due facce della stessa patologia ma con caratteri diversi a seconda delle differenti sede coinvolte).
- erisipela

per la **sede annessiale**:

- follicolite superficiale
- follicolite profonde
- idrosadenite

Impetigine

È la più frequente di queste patologie.

È caratterizzata dalla bolla come lesione elementare primaria, esulcerazione e croste mieliceriche come lesione elementare secondaria.

I patogeni maggiormente coinvolti sono *Stafilococco* e *Streptococco*.

Si può presentare come patologia primitiva e quindi indipendente da situazioni preesistenti, ma molto più frequentemente come secondaria per cui si parla però di impetiginizzazione, che è una sovrainfezione su una lesione preesistente.

Sulla cute integra è rara la proliferazione batterica, mentre sulla cute lesionata sono ridotti i meccanismi di barriera e quindi c'è una maggiore proliferazione batterica. I bambini sono i soggetti maggiormente coinvolti per quanto concerne l'impetigine primitiva, poiché presentano una cute più sottile, che rappresenta quindi una barriera meno efficace: sono quindi più soggetti sia al contagio interumano, sia all'autoinoculazione.

Entrambe le forme, primitiva e secondaria, sono caratterizzate da una lesione elementare che inizialmente è la bolla a localizzazione intraepidermica e quindi superficiale.

La formazione della bolla ha una patogenesi differente rispetto a quella propria delle patologie bollose autoimmuni: c'è una tossicità diretta da parte dei batteri sui cheratinociti, data dalle tossine prodotte sia dagli stafilococchi che dagli streptococchi che determinano un distacco delle giunzioni intercellulari tra i cheratinociti.

Come tutte le bolle superficiali, la bolla propria della piodermite presenta una cupola flaccida che facilmente va incontro a rottura. Sulla cute infatti vediamo non tanto la bolla integra, quanto delle zone in cui sono presenti dei frustoli di epidermide distaccati che derivano proprio dalla rottura della bolla.

Le sedi di impetigine sono molte, senza una preferenzialità, ma, essendo infettiva e prevedendo quindi una contaminazione, è facile trovarla in una zona maggiormente esposta, come il viso, gli arti superiori ed il collo, che sono meno coperte dagli indumenti.

Nel caso dell'impetiginizzazione, le sedi variano a seconda delle patologie sottostanti.

Le croste, di colore giallo e per questo dette mieleriche (come il miele), sono il prodotto dell'essiccamento dell'essudato che fuoriesce dalla rottura della bolla: sono caratterizzanti di questa patologia ed in loro presenza va sempre sospettata una sovrainfezione batterica. La patologia inizia come un'unica lesione e poi rapidamente, nel giro di ore o giorni, si arriva a quadri di lesioni multiple: vi è infatti una grande evolutività e facilità di contagio per la fuoriuscita di essudato dalle bolle e quindi lo spargimento di batteri, con conseguente autoinoculazione.

È necessario un intervento tempestivo per limitare contagio e autoinoculazione.

Da tenere bene a mente che si tratta di una patologia di interesse esclusivamente cutaneo, quindi anche in caso di patologia estesa, non ci sono alterazioni sistemiche.

Terapia □ vengono somministrati antibiotici sistemici; antibiotici topici possono essere utilizzati in casi rari in cui le lesioni siano particolarmente circoscritte o come supporto alla terapia sistemica.

Per quanto riguarda la terapia topica, va considerato che la macerazione è uno dei fattori che favoriscono le infezioni cutanee, sia batteriche sia fungine. Un veicolo grasso tende a peggiorare la situazione, perché determina un aumento della macerazione. Vanno quindi scelti veicoli liquidi o gel che asciughino ed evaporino per evitare l'umidità.

Evoluzione □ essendo la bolla intraepidermica, si ha una buona riepitelizzazione della cute, senza che vi siano esiti cicatriziali. Ci possono essere tuttavia iper o ipo-pigmentazioni, di solito transitorie, soprattutto nei casi di esposizione solare.

Patereccio

È l'altra faccia della patologia. È una forma di impetigine che colpisce la zona periungueale. In questa zona lo spessore dell'epidermide è maggiore, quindi, vi è sempre una bolla intraepidermica ma il tetto ha uno strato di cellule maggiore. La bolla è quindi persistente e raggiunge anche dimensioni maggiori rispetto all'impetigine. Anche la componente infiammatoria è più rappresentata, perché la bolla, crescendo, stira i tessuti e determina infiammazione e sintomaticità: il contenuto batterico della bolla, dato che questa non si rompe, rimane all'interno; si ha quindi una minore diffusione della malattia, ma lo stiramento delle terminazioni nervose determina dolore.

La diagnosi differenziale va fatta con la Candida, tuttavia, nel caso del Patereccio, l'unghia rimane intatta.

Erisipela

È anche questa una patologia ad evoluzione rapida, ma più complessa poiché inizia dal sottocute, ma cui segue anche una possibile compromissione della situazione generale.

Un fattore predisponente è la stasi ematica, infatti le sedi preferenziali sono gli arti, soprattutto inferiori.

Il paziente è di solito anziano con alterazioni del circolo oppure sono pazienti che hanno eseguito delle dissezioni linfonodali come nei casi di melanoma, tumore della mammella, ecc.

L'infezione colpisce il sottocute, la cute fa solo da porta d'ingresso mediante una piccola soluzione di continuo come una puntura di insetto o un prelievo ematico, poi la stasi circolatoria crea un ambiente favorevole per la rapida proliferazione batterica. Si ha eritema, edema dolore e impotenza funzionale.

C'è spesso una sintomatologia sistemica con febbre e alterazione degli esami ematochimici con incremento degli indici di flogosi.

L'aspetto della cute è a buccia d'arancia, lucida ed edematosa, con una demarcazione netta tra zona colpita e risparmiata. La demarcazione riguarda non solo l'eritema ma anche l'edema, si parla infatti di eritema con edema a scalino.

Possono anche essere presenti bolle, la cui patogenesi è legata al fatto che, oltre un certo grado di stiramento delle giunzioni tra cheratinociti, si arriva alla rottura di queste ultime. Più rapido è il decorso della malattia e quindi più rapido è lo stiramento tra giunzioni, maggiore è la formazione delle bolle.

Talvolta possono anche formarsi delle ulcere.

La diagnosi differenziale va fatta soprattutto con la dermatite allergica da contatto e con la TVP. Tuttavia, nella dermatite allergica da contatto, pur avendo essa in comune con l'erisipela la sintomatologia a insorgenza improvvisa e le lesioni piuttosto circoscritte, è presente prurito e sono assenti dolore e sintomi sistemici; inoltre sia nella dermatite allergica da contatto, sia nella TVP, i limiti della zona colpita sono meno demarcata ma più diffusi e generalizzati.

La terapia deve essere sistemica a cui eventualmente aggiungere un antibiotico topico per il trattamento delle ulcere.

Follicolite superficiale e profonda

Si tratta di infezioni della porzione superficiale del follicolo, favorite da situazioni che lo traumatizzano, come ceretta, ecc. per cui i batteri vi penetrano all'interno. È una patologia banale che si risolve spontaneamente o eventualmente con una terapia topica.

La diagnosi differenziale va fatta con l'acne, ma la follicolite è monomorfa a differenza dell'acne in cui ci sono lesioni polimorfe. (comedoni, cisti, papule pustole, più o meno rappresentate ma presenti tutte contemporaneamente).

La lesione elementare primitiva è la pustola.

Nella maggior parte dei casi, la follicolite superficiale si risolve ma può anche trasformarsi in foruncolo, caratterizzante la follicolite profonda. In profondità si ha una maggiore possibilità di proliferazione, cosa che aumenta i fenomeni flogistici con possibili sintomi sistemici. Si passa quindi dalle a noduli profondi. Inoltre la follicolite superficiale in genere è asintomatica, nel foruncolo si ha invece dolore, calore alla palpazione, aspetto suppurativo più evidente e talvolta anche febbre.

La parte suppurativa nodulare più profonda tende a superficializzarsi con una colliquazione della parte interna, migrazione verso la superficie, e poi apertura con drenaggio del pus all'esterno. Questo decorso viene accelerato da una terapia antibiotica. Si ha in questo caso un esito cicatriziale con perdita di sostanza.

Idrosadenite

È una patologia piuttosto rara.

Si tratta di un'infezione delle ghiandole sudoripare causata dall'ipercheratosi cutanea che occlude gli sbocchi ghiandolari. I batteri proliferano più facilmente e penetrano nella ghiandola stessa. C'è una componente infiammatoria importante. Sono lesioni profonde in cui la terapia, anche sistemica, arriva male e quindi a basse dosi, determinando la selezione di germi resistenti.

Si possono formare delle fistole tra le ghiandole e la cute che creano, alla guarigione, delle cicatrici che a loro volta formano delle sacche per il pus che drena male all'esterno. La situazione, quindi, si automantiene e si aggrava.

Ha un andamento cronico, con fasi acute che vengono trattate, ma spesso in modo incompleto (in questo caso si fa l'antibiogramma), con conseguente selezione batterica e recidive.

Attualmente ci sono indicazioni farmacologiche, in precedenza si eseguiva l'asportazione in blocco delle ghiandole annessiali coinvolte.

DERMATOSI VIRALI

Gli agenti più frequentemente coinvolti sono:

- HPV
- Herpes
- Pox virus

Infezioni da Papilloma virus

Sono virus ubiquitari, importanti soprattutto per il potenziale oncogenico.

Le patologie cutanee sono:

- Verruche volgari
- Verruche plantari di cui:
 - myrmecie
 - a mosaico
- Verruche piane
- Papillomi genito-anali (condilomi acuminati)

Ciascuna patologia ha sierotipi specifici.

Le infezioni da HPV danno iperproliferazioni dell'epidermide, in conformità con il loro potenziale oncogenetico. La lesione elementare è quindi solida e rilevata: una papula, ritrovabile in tutte le varianti.

Verruca volgare

La lesione è rappresentata da una papula rilevata e ipercheratosica che determina un'irregolarità della superficie.

Si può trovare in tutte le sedi corporee, ma pianta di mani e piedi, essendo le zone più esposte e quelle in cui la cute perde di più la funzione barriera (per la macerazione maggiore ad esempio dei piedi nelle scarpe o per i lavaggi frequenti con saponi per le mani), sono le più coinvolte.

Di solito sono asintomatiche soprattutto sulle mani, ma possono diventare dolorose sulla pianta del piede, per una questione meccanica, ovvero per il fatto che la compressione le fa crescere in modo introflesso.

Una caratteristica tipica è la punta nera che si vede al centro della papula: si tratta di capillari che arrivano dalla parte profonda del derma, salgono in superficie e nella verruca sono più dilatati del normale per il maggiore apporto ematico. È un elemento utile soprattutto sui piedi dove è introflessa, per fare diagnosi differenziale con un'ipercheratosi (callo), che non è vascolarizzata, ma è solo un aumento di cheratina dello strato corneo come tentativo di difesa dell'epidermide.

Sono spesso dette a mosaico perché sono multiple.

Negli immunocompromessi ci sono forme molto più estese e con maggiore tendenza alla recidiva.

Verruche piane

Sono quelle che si trovano sul viso, più pianeggianti con minore ipercheratosi, solo leggermente rilevate e talvolta un po' iperpigmentate.

Sono tipiche dell'età preadolescenziale, spesso legata ad un'esposizione solare eccessiva poiché il sole determina una forma di immunosoppressione relativa.

Presentano il fenomeno di Koebner.

La contagiosità è minore rispetto alla verruca volgare e legata alla predisposizione del soggetto più che all'aggressività del patogeno.

Si risolve di solito spontaneamente (talvolta si può avere una risoluzione spontanea anche nelle volgari, ma è molto meno probabile). Si preferisce aspettare una regressione spontanea perché il trattamento rischierebbe di lasciare esiti cicatriziali.

Trattamento delle verruche

Si preferiscono in generale trattamenti conservativi, come acido salicilico, acido lattico, crioterapia, ossido nitrico. Un'alternativa, ma più invasiva, è la termocoagulazione.

Condilomi acuminati

Sono il corrispettivo della verruca sulla mucosa genitale.

Si tratta di lesioni papulose, rilevate, con caratteri diversi dalle verruche volgari per la differenza di tessuto su cui si sviluppano.

Sono papule umide, macerate, senza la componente secca sulla superficie.

È trasmessa sessualmente quindi le mucose maggiormente coinvolte sono le mucose anali e genitali.

L'acido acetico crea uno sbiancamento delle lesioni (cospargendo tutta la zona sbiancano solo le lesioni e non il resto), quindi è utile per trovarle, soprattutto nelle donne in cui spesso sono più piatte, più piccole, multiple e dello stesso colore della mucosa sana circostante, quindi più difficilmente evidenziabili.

Il trattamento si basa sulla crioterapia. Tuttavia un'alternativa è rappresentata dall'Imiquimod: è una terapia fatta a domicilio per 6 settimane che crea un'irritazione locale. Questo farmaco ha attualmente indicazioni anche per i carcinomi basocellulari superficiali ma è nato per il trattamento topico del condiloma.

Infezioni da Herpes Virus

HSV e VZV sono i maggiormente coinvolti.

Si evidenziano fasi differenti:

1. infezione primaria solitamente in età infantile
2. stimolo del sistema immunitario con regressione dei sintomi e guarigione apparente
3. latenza nel sistema nervoso periferico fino ad una condizione di immunosoppressione relativa

4. riattivazione del virus che riprende a proliferare e che in base al decorso delle vie nervose periferiche arriva alle stazioni cutanee.

Le successive infezioni sono clinicamente meno importanti della prima, per il maggiore controllo da parte del sistema immunitario sul virus.

Le lesioni sono sia cutanee che mucose.

Le lesioni tipiche delle infezioni erpetiche sono vescicole intraepidermiche con caratteristiche abbastanza tipiche.

Il meccanismo di formazione della vescicola è quello della degenerazione globiforme: il virus infetta il cheratinocita determinandone un rigonfiamento, così che, da parallelepipedo che è, diventa una cellula globosa e rotondeggiante. Ciò avviene soprattutto a livello dello strato spinoso dove le cellule sono molto vicine tra loro. Si arriva quindi alla rottura delle giunzioni intercellulari, che determina la formazione della vescicola.

All'interno della vescicola ci sono i cheratinociti, le così dette cellule di Zank. Esisterebbe un test citodiagnostico (test di Zank), a cui in realtà si ricorre raramente, essendo la clinica già dirimente: si prende un vetrino, lo si appoggia sulla vescicola e poi si colorano le cellule rimaste attaccate al vetrino, evidenziando cheratinociti balloniformi tipici e diagnostici.

Le vescicole, caratterizzate da alone edematoso intorno e depressione centrale (lesione ombelicata), sono multiple, riunite a grappolo.

La sintomatologia tipica è di coinvolgimento della componente nervosa sensitiva periferica con bruciore, parestesie, formicolii, prurito, distribuiti nel territorio di innervazione di competenza del nervo coinvolto.

Herpes simplex

La forma più frequente è quella della gengivo-stomatite erpetica coinvolgente la mucosa del cavo orale e delle labbra, o più raramente guancia e zona periorbitaria, con insorgenza improvvisa e decorso acuto che si risolve in 10 giorni.

Si ha anche un coinvolgimento generale, con linfadenopatia, malessere generale, dolore nel cavo orale, difficoltà alla deglutizione.

In bocca le vescicole scoppiano quindi si vedono delle zone erose con contorni irregolari e polიცiclici.

Ci può essere un'impetiginizzazione con formazione di croste mieliceriche.

In tutte le recidive le manifestazioni sono nella stessa sede dell'infezione primitiva.

Un'altra manifestazione è quella sulla mucosa genitale, di solito appannaggio dell'età adulta.

Gli aspetti clinici sono differenti sempre a causa della localizzazione mucosa con vescicole meno evidenti e labili ed erosioni frastagliate più evidenti, in cui si vede il pavimento della vescicola. Sono comunque raggruppate a grappoli.

La sintomatologia è tipica è simile a quella propria delle lesioni cutanee, ma con dolore più marcato in questa sede.

Tradizionalmente si attribuiscono le lesioni genitali ad infezioni da HSV 2, in realtà i virus HSV 1 e 2 sono abbastanza intercambiabili: anche l'1 dà localizzazioni genitali e viceversa.

Virus varicella zoster

Nella varicella la prima manifestazione è sistemica e l'aspetto distintivo è la manifestazione generalizzata.

Le vescicole della varicella, sempre caratterizzate dalla presenza di cellule balloniformi, riprendono le caratteristiche della vescicola erpetica con aspetto ombelicato, ma in questo caso sono disposte singolarmente più che a grappoli.

La recidiva presenta caratteristiche diverse dall'infezione primaria e riguarda soprattutto le età adulte.

Le prime manifestazioni di recidiva sono intorno ai 50 anni, con picco nell'anziano, e raramente sono più di tre nella vita.

Le sedi più coinvolte sono: trigemino, tutte e tre le branche con cheratite erpetica in caso di coinvolgimento oculare, nervo brachiale; zona toracica intercostale; territorio di distribuzione dello sciatico anche se meno frequente. Le manifestazioni sono sempre monolaterali.

Le recidive sono in numero minore rispetto a quelle di HSV, ma hanno un aspetto molto peggiore: si hanno vescicole sempre raggruppate a grappolo (a differenza che nell'infezione primaria), ma con anche croste.

Si caratterizza per una sintomatologia dolorosa forte, che talvolta può precedere la problematica cutanea e talvolta persistere anche dopo settimane dalla sua risoluzione. In ogni caso l'entità del dolore di solito non è proporzionato rispetto all'entità della lesione cutanea (tanto dolore, scarse lesioni cutanee e viceversa)

Infezioni da Pox Virus

Dà manifestazioni frequenti anche se meno conosciute.

Le infezioni da Pox Virus interessano prevalentemente gli animali e solo indirettamente l'uomo come localizzazione circoscritta al contatto. Un'eccezione è rappresentata dal Mollusco Contagioso in cui il contagio è interumano.

La lesione caratteristica è una papula, inizialmente piccola e che poi cresce. Essa presenta un alone eritematoso periferico, con una zona biancastra centrale. La parte biancastra è costituita da cheratinociti degradati dall'azione del virus che rimangono nella papula come materiale amorfo e duro contenente grandi quantità di virus.

È importante non confonderla con una pustola perché schiacciandola si ha spargimento del virus all'esterno.

Può anche essere localizzata sul pene.

Trattamento

Si asportano senza anestetici con curette o con pinze apposite.

ECZEMA

Eczema e psoriasi sono le patologie cutanee più frequenti.

Il termine eczema definisce una serie di patologie con caratteristiche cliniche e istologiche comuni, ma differenti dal punto di vista eziopatogenetico e epidemiologico (eczema atopico tipico dei bambini; eczema allergico tipico degli adulti; eczema seborroico tipico dei M).

Ha una frequenza di 2% della popolazione. Rappresenta il 20-30% delle patologie cutanee.

Clinica □ le caratteristiche comuni a questo gruppo di patologie sono: prurito, eruzioni eritemato-vescicolari.

Istologia □ spongiosi e vescicolazione.

Evoluzione □ tende alla recidiva, si presenta nella vita con tempi e modi diversi.

Una distinzione importante è tra manifestazioni acute e croniche che sono le sequele di una manifestazione acuta quando non guarisce.

ECZEMA ACUTO

Presenta quattro fasi che sono sempre presenti:

- eritematosa
- vescicolosa e essudante
- crostosa
- desquamante

1. Fase eritematosa

Clinica □ si presenta come eritema, macchia, con un aspetto diverso dal resto di epidermide dal punto di vista cromatico.

Istologia □ si presenta come una pelle normale ma con i vasi dilatati, cosa che provoca un aumento del flusso e calore. Il vaso capillare ha anche un aumento della permeabilità: il liquido esce dal vaso e va tra le cellule che si distanziano. Il termine per definire questa fase è di spongiosi.

2. Fase vescicolosa ed essudante

Clinica □ segue rapidamente la precedente, in pochi giorni. Si formano delle vescicole sulla cute e subito dopo la loro rottura si verifica la fuoriuscita di essudato.

Istologia □ si vede la vescicolazione dello strato malpighiano (spinoso), per la rottura delle giunzioni intercellulari data dall'aumento di pressione tra le cellule. Rimane solo uno strato sottile di cellule cornee. Sono vescicole che rimangono quindi piccole perché si rompono precocemente. In alcuni casi si vede non la vescicola ma l'essudato proprio perché le vescicole si rompono.

3. Fase crostosa

Clinica □ il liquido si secca e le chiazze di eczema cominciano a essere ricoperte dalle croste che sono giallastre per l'essudato. Possono risultare anche molto gialle se c'è una sovrainfezione batterica o rosso-brune se c'è stata un'emorragia.

4. Fase desquamante

Clinica □ è la fase di risoluzione, quindi le croste si staccano e si riparano e la parte danneggiata viene eliminata. La desquamazione può comportare una restitutio ad integrum, perché la lesione non si estende sotto lo strato basale, o anche fenomeni di iper o ipopigmentazione soprattutto se c'è un'esposizione solare.

ECZEMA CRONICO

Dopo le fasi di eczema acuto, anziché la guarigione, ci può però anche essere una cronicizzazione con recidiva una volta che la lesione sia quasi guarita. Può accadere in caso di cause endogene o in caso in cui la causa non sia stata eliminata, come nel paziente allergico con allergeni non ancora identificati come causa scatenante.

Clinica □ è un eritema meno rosso e meno accentuato, perché i vasi sono meno dilatati che nell'eczema acuto. Si presenta rilevato per l'ispessimento (dato dall'aumento di spessore dello strato corneo e per l'infiltrato infiammatorio), con croste ed escoriazioni. Ci possono anche essere ragadi per la scarsa elasticità.

Fissurazioni e ragadi sono la porta di accesso per le infezioni.

Istologia □ l'ispessimento cutaneo è definito lichenificazione, termine che deriva dall'aspetto istopatologico dato dall'infiltrato infiammatorio che ricorda il quadro che caratterizza il Lichen (altra patologia).

Ci sono ipercheratosi con paracheratosi, croste.

Sono processi lenti nella loro genesi, che si sviluppano in giorni e settimane. La riparazione è molto più lenta.

CLASSIFICAZIONE DELL'ECZEMA

Si distinguono fattori esogeni ed endogeni.

- **Fattori esogeni**
 - Dermatite irritativa da contatto
 - Dermatite allergica da contatto
- **Fattori endogeni**
 - Dermatite atopica
 - Dermatite seborroica
 - Dermatite tricofitoide
 - Disidrosi.

Gli eczemi da contatto quindi possono essere sia su base irritative da parte di alcuni tossici, nel qual caso si tratta di fattori esogeni "puri", sia su base allergica in cui il fattore è sì esogeno, ma comunque ha come base un'alterazione del sistema immunitario.

Quando la causa è endogena deriva invece da caratteri del soggetto specifico. Sono quattro forme molto diverse dal punto di vista eziopatogenetico, ma legate tutte a qualcosa di endogeno, come problemi immunitari o vascolari. Sono estremamente refrattarie al trattamento.

In generale si può dire che negli eczemi su base esogena c'è qualcosa di esogeno in cui qualcosa di endogeno fa da predisponente; in quelli su base endogena c'è qualcosa di endogeno in cui qualcosa di esogeno fa da scatenante.

(ricorda che, anche se improprio, i termini dermatite e eczema sono usati come sinonimi, ma in realtà dermatite è un termine molto più generico).

DERMATITE IRRITATIVA DA CONTATTO (D.I.C.)

Causata dal contatto con sostanze con caratteristiche irritanti come acidi e basi forti, solventi e detergenti concentrati. La causa fondamentale che caratterizza la comparsa è il potere irritante della sostanza in questione.

È caratterizzata dalla comparsa delle lesioni nei punti di contatto con la sostanza. Spesso sono localizzate alle mani ma solo perché sono quelle che maggiormente entrano in contatto con le sostanze.

La morfologia è variabile: sono lesioni più o meno infiammatorie ed essudanti, eritematose e più o meno vescicolose. Aspetto e sintomatologia sono strettamente correlati alla sostanza, alla durata della esposizione e alla concentrazione della sostanza stessa.

Compare in modo identico in tutti i soggetti che entrano in contatto con quella sostanza.

Non c'è variabilità in base alle condizioni del soggetto; la variabilità è solo in base alla durata di esposizione e alla concentrazione della sostanza.

Sono spesso contatti accidentali, in specifiche attività lavorative.

Istologia □ Caratteristica tipica è la vescicolazione, ma essendo subcornea non diventa bolla perché scoppia; diverso è per i palmi delle mani perché lo strato corneo ha uno spessore maggiore. La morfologia varia anche in base alla sede.

Nella dermatite da contatto si ha un'esposizione acuta e violenta ad una sostanza che non si ripete, quindi l'eczema non cronicizza.

DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO (D.A.C.)

È una varietà di eczema immunologicamente mediato che si manifesta solo in soggetti geneticamente predisposti, in seguito al contatto della cute e delle mucose con sostanze allergizzanti. È potenzialmente determinata da qualsiasi tipo di sostanza. C'è una predisposizione genetica del soggetto.

Rappresenta il 5-15% delle malattie infiammatorie cutanee; ha un'incidenza di 1-10% della popolazione generale. Si è vista un'aumentata incidenza negli atopici (per alterazioni della barriera cutanea) e una ridotta incidenza nei pazienti psoriasici.

È più frequente nella fase intermedia dell'età, perché nei bambini piccoli il SI non è ancora abbastanza sviluppato, mentre nell'anziano ormai è meno attivo.

Eziopatogenesi

Si tratta di una reazione allergica di ipersensibilità cellulo-mediata del IV tipo, che si articola con fasi di:

1. **Contatto sensibilizzante** □ l'aptene viene in contatto con la cute. Possono

coesistere fenomeni irritativi che forniscono la sensibilizzazione

2. **Incubazione** □ dura almeno 7-15 giorni durante cui si ha l'attivazione linfocitaria con la produzione di linfociti sensibilizzati
3. **Contatto scatenante** □ quando l'aptene viene nuovamente in contatto con la cute, anche a concentrazioni inferiori e in sedi diverse, si ha una risposta eczematosa, che inizia 3-6 ore dopo ed è evidente clinicamente in 12-24 ore.

Non è mai il primo contatto con una sostanza che dà l'allergia. Deve esserci stato un uso prolungato almeno per due settimane o un contatto precedente anche di un paio di anni. Spesso il paziente può riferire di non aver usato nulla di diverso dal solito, ma in realtà può aver sviluppato la reazione allergica nel tempo.

La cute danneggiata è più facilmente sensibilizzabile, infatti lo stato infiammatorio preesistente permette una maggiore penetrazione degli allergeni. Ciò spiega perché le reazioni allergiche si manifestano più frequentemente nei pazienti con condizioni irritative della cute. Sono fattori favorevoli la D.A.C.:

- danno allo strato corneo (acidi, alcali)
- ragadi
- erosioni
- macerazione
- dermatiti preesistenti

Nella fase di induzione giocano un ruolo:

- concentrazione dell'allergene
- struttura chimica (anello benzenico para-)
- dimensioni dell'allergene
- frequenza e durata dell'esposizione

Presentazione clinica

Le sedi più frequentemente interessate sono le mani perché sono sottoposte a maggiore stress meccanico, permettendo quindi migliori punti di accesso.

Inizialmente si presenta come eczema acuto ma ha anche un'evoluzione in cronico.

La gravità delle manifestazioni cliniche dipende dall'attivazione del sistema immunitario e non dalla quantità di sostanza (differenza rispetto alla D.I.C.); tuttavia nello stesso paziente ci possono essere reazioni di gravità diverse a seconda della quantità di sostanza a cui si espone il paziente.

Il sintomo fondamentale è il prurito ma nelle fasi più violente dei casi gravi ci sono anche bruciore, dolore ecc.

Ci possono essere anche quadri di generalizzazione dell'eczema, come nel caso dell'eritrodermia: è una dermatite diffusa su tutta la superficie cutanea; si ha una vasodilatazione esagerata con anche problemi di termoregolazione (hanno freddo), di perdita proteica per l'esfoliazione, di perdita di liquidi e di alterazioni idroelettrolitiche se c'è una componente essudante importante.

D.A.C. acuta □ insorge dopo 24-48 ore dal contatto secondario. Si limita inizialmente alle aree di contatto e successivamente si estende.

Si presenta clinicamente come eritema, edema, bolle o vescicole, essudazione, con una forma ben definita e circoscritta.

Dal punto di vista istopatologico dà spongiosi, infiltrato perivascolare, esocitosi

D.A.C. cronica □ è un'evoluzione frequente della forma acuta e spesso la segue direttamente o evolve subdolamente.

Spesso è difficile definire l'agente causale e a volte, anche una volta identificato l'agente, l'esposizione persiste per questioni lavorative, di disattenzione, ecc.

Nelle forme croniche, gli aspetti infiammatori acuti si attenuano, i bordi delle lesioni sono meno netti, si ha l'estensione a distanza. La cute assume un aspetto desquamante e inspessito, per l'infiltrato infiammatorio con lichenificazione; diventa secca e tendente all'ipercheratosi, meno elastica, con comparsa di escoriazioni e ragadi. A volte si sovrappongono anche fenomeni infettivi.

Sono quadri molto difficili da trattare perché la cute è molto compromessa.

Esempi di allergeni

I vari allergeni sono spesso ubiquitari come ad esempio il nichel. La sede delle lesioni può dare un'idea sull'agente eziologico.

Nichel □ si trova in detersivi e detergenti, alimenti, metalli, bigiotteria ecc.

È difficile che una dermatite da contatto sia scatenata da alimenti, ma un paziente già affetto che assume nichel con il cibo, rallenta la risoluzione delle lesioni. Il discorso alimentare vale quindi solo per la fase già acuta, non per la sensibilizzazione.

Cromo □ si trova nel cemento fresco in polvere, nelle pelli perché viene utilizzato per la concia, nei coloranti verdi, nelle colle, nei fiammiferi, ecc. Può essere presente anche in alcuni alimenti, ma anche qui vale il discorso della malattia in fase acuta.

Cobalto □ si trova negli oggetti metallici, nei cosmetici, come eccipiente di farmaci, tinte, vernici di colore blu, cemento. È spesso associato al nichel.

Alcoli della lanolina □ la lanolina è il grasso che le pecore producono che quindi hanno sulla loro pelle e che è quindi sulla lana. È usato in prodotti medici e cosmetici, fissativi per pelletteria, detersivi per la lana, prodotti lucidanti.

Neomicina □ antibiotico topico (gocce, colliri, pomate). Le palpebre hanno cute sottile e molle che si scolla molto dal tessuto sottocutaneo, dando quindi difficilmente edema. L'eczema palpebrale presenta delle difficoltà diagnostiche, perché i contatti sono molto vari: va tenuto presente che a livello oculare arrivano allergeni da ovunque, anche ciò che diffonde per via aerea come pollini o polveri ambientali, oltre che pomate e colliri a contatto diretto.

Sono possibili per quanto riguarda la neomicina anche reazioni crociate con gentamicina, streptomina, kanamicina e frameticina.

Chinolina □ si usa per i bendaggi gommati e per le pomate per il trattamento delle ulcere.

Benzocaina □ usato per via iniettiva come anestetico locale e in altri prodotti per l'automedicazione come stick per gli insetti, pomate per le ustioni, sciroppi per la tosse. anche le mucose possono essere sede di manifestazioni allergiche.

Etilendiamina diidrocloreuro □ conservante in pomate e colliri. Sono possibili reazioni

crociate con antistaminici.

Timerosal, quaternium, kathon □ sono tutti conservanti.

Parabeni □ si usano come conservanti e sono presenti ovunque da cosmetici a cibi a farmaci.

Profumi □ spesso la reazione da profumi viene catalizzata dalla presenza di luce. E le reazioni fotoindotte lasciano delle pigmentazioni anche persistenti. Considerare che oltre che in saponi e detergenti sono anche nei cibi (spezie).

Colofonia □ adesivo presente nei cerotti, lucidante, contenuto anche in giornali su carta lucida, vernici, cosmetici, fili interdentale.

P-fenilendiamina □ è il fattore più allergizzante insieme al nichel. È un colorante scuro, usato per tinte per capelli, abiti, inchiostri da stampa. Le reazioni per le tinte sono soprattutto sul bordo del cuoio capelluto.

Carba mix □ componenti della gomma.

Formaldeide □ antisettico, smacchiatore nella pulizia a secco, conservante alimentare.

Resina epossidica □ adesivi e vernici, cementi dentari, concia delle pelli, ecc. danno reazioni allergiche più che altro nella fase di lavorazione: è allergenica la resina non polimerizzata, ma non lo è quella polimerizzata.

Diagnosi

Anamnesi □ fondamentale, ma bisogna prestare attenzione al fatto che il paziente di focalizza sui nuovi contatti, ma non sono quelli che magari sono in realtà alla base della DAC.

Obiettività □ in alcuni casi localizzati è già diagnostica, ma in casi molto diffusi non lo è per niente.

Test allergologici epicutanei □ si parte dal dato anamnestico per valutare come orientarli. Ci sono delle batterie di test. Si tratta di cerotti con dei dischi metallici con gli allergeni diluiti. Sono applicati su una superficie ampia come il dorso. Si tengono in sede per 72 ore.

A 48 ore spesso si hanno reazioni dubbie tra esclusivamente irritative (date dall'applicazione del cerotto) o eczematose. Si tolgono i cerotti e si rivaluta il paziente dopo altre 24 ore: se sono ancora presenti delle lesioni si tratta di eczema. La positività al test è una risposta isomorfa eczematosa ritardata.

il paziente deve essere in remissione, perché se il processo è ancora attivo può peggiorare molto il suo eczema. Non deve assumere cortisonici e antistaminici prima dei test.

DERMATITE ATOPICA

È una varietà di eczema che insorge in soggetti geneticamente predisposti a sviluppare

manifestazioni di atopia (asma rinite, congiuntivite allergica) senza che questa associazione sia assoluta e/o necessaria. Spesso si sviluppano in concomitanza o in fasi successive o comunque ci sono correlazioni in famiglia. Comunque il quadro dell'atopia è un quadro variegato e sfumato e non sempre è riconducibile alle altre manifestazioni.

Epidemiologia

Interessa il 3-5% della popolazione generale, fino al 20% nei paesi industrializzati. C'è una familiarità atopia nel 40-60% (rischio del 25% con un genitore atopico; 50% con due genitori atopici).

Colpisce prevalentemente il sesso femminile e la razza bianca. Dagli studi è emersa una maggiore incidenza nei paesi occidentali, probabilmente per un eccesso di igiene in primi anni di vita. Comunque ci sono dei casi anche in aree rurali ecc.

Nel 60% entro il primo anno di vita, ma dopo il terzo mese, momento in cui inizia l'attività autonoma del sistema immunitario.

Si accompagna a prurito che in questo caso è molto importante, sono un problema infatti le sovrainfezioni per il grattamento.

Eziopatogenesi

Sbilanciamento relativo del rapporto Th1/Th 2 → iperproduzione di IL 4 → ipersensibilità verso allergeni ambientali → aumentati livelli di IgE.

Caratteristiche cliniche

- **Dermografismo bianco** per eccessiva risposta alfa-adrenergica (comparsa di una stria bianca al grattamento)
- **Secchezza cutanea** data da deficit di grassi polinsaturi con alterazione del film idrolipidico che normalmente ha funzione impermeabilizzante e di barriera
- **Riduzione della sudorazione** per presenza di uno strato corneo più rappresentato della norma che "tappa" gli sbocchi delle ghiandole sudoripare
- **Prurito** per la liberazione di istamina e ridotta soglia del prurito
- **Aumentata sensibilità a batteri e virus** per alterazione dello strato corneo, del film idrolipidico e della risposta immunologica.

Sono caratteri che si mantengono nel tempo, l'andamento è cronico-recidivante con periodi di totale assenza delle lesioni.

I fattori attivanti sono gli irritanti della cute: il contatto con sostanze irritanti come saponi e detergenti anche se non aggressivi, il freddo, l'ambiente umido, la polvere, ecc.

La sede delle lesioni sono differenti a seconda dell'età.

1) Dermatite atopica del lattante o della prima infanzia (terzo mese di vita)

Inizia dal terzo mese di vita

Lesioni □ sono quelle tipiche dell'eczema acuto: chiazze eczematose, di colore rosso vivo, spesso edematose, talvolta vescicolo-essudative.

Prurito □ molto intenso, il bambino, non potendo grattarsi manifesta il disagio del prurito non dormendo, piangendo ed essendo irrequieto.

Sedi □ fronte, guance, mento, con risparmio di naso e delle regioni periorificali (regione circumorale, periorbitale, solchi naso-geniali).

Evoluzione □ nel 50% dei casi si ha una guarigione entro i due anni. In generale

questi episodi tendono a ridursi sia come frequenza che come estensione.

Terapia □ responsiva a steroide topici. Si ha un miglioramento anche allontanandosi dai contesti irritanti.

2) Dermatite atopica del bambino (da 2 a 10 anni)

Insorge ex novo oppure segue la dermatite atopica del lattante in quel 50 % che non si risolve spontaneamente, ma tende a cambiare come presentazione: si manifesta come eritema cronico e in sedi differenti.

Lesioni □ la cute è più spessa, meno elastica e secca, meno rossa ma di tonalità più bruna, con chiazze lichenificate sia per l'evoluzione spontanea sia come conseguenza del grattamento. Sono presenti anche croste sempre come conseguenza del grattamento.

Sedi □ si ha anche una migrazione delle lesioni che si manifestano a livello delle pieghe: regione retroauricolare, periorale con cheilite, pieghe dei gomiti e cavo popliteo. Si riscontra nel bambino la piega di Dennie-Morgan: una doppia piega sotto la palpebra inferiore indicativa di inspessimento della cute.

Evoluzione □ si ha un'aumentata incidenza di infezioni per la riduzione della funzione barriera e per le alterazioni del sistema immunitaria, a cui si aggiunge il ruolo del grattamento (l'impetigine è un'infezione della cute si può sovrapporre all'eczema).

3) Dermatite atopica dell'adulto

Gli episodi mano a mano si riducono e così anche la gravità della malattia.

Il 50% entro l'età puberale risolve la malattia o comunque riduce molto gli eventi.

Lesioni □ l'eritema è minore; la cute si inspessisce; la componente squamosa e crostosa continuano a essere ben rappresentate; ci possono essere anche esulcerazioni e componenti cicatriziali. Si ha lichenificazione, papule infiltrate di consistenza dura e spesso escoriate (papule di prurigo), cute secca e rugosa, talvolta eczema nummulare.

Sedi □ pieghe, mani, dorso dei piedi, tronco.

4) Manifestazioni minime della dermatite atopica

Il soggetto atopico anche quando regredisce apparentemente, comunque mantiene delle manifestazioni minime ma diagnostiche persistenti nella vita che sono:

- **dermatite palpebrale ricorrente** □ la cute delle palpebre è sottile e più suscettibile agli eventi esterni, quindi ancora responsiva agli agenti irritanti.
- **segno di Dennie-Morgan**
- **segno di Hertoghe** □ riduzione della parte laterale del sopraciglio: è un'alopecia cicatriziale per l'abitudine al grattamento perché in tutte le fasce d'età è coinvolta questa sede.
- **lichenificazione della nuca** □ inspessimento della cute in un'area circoscritta associata a perdita di elasticità, con formazione di ragadi. È una reazione al grattamento cronico. Comunque una parte del grattamento ha una componente psicogena.
- **ragadi a livello del lobo auricolare**
- **cheilite** □ per la riduzione di elasticità e aumento dello spessore che determina l'apertura nelle zone di continuo movimento con quindi scarsa risoluzione.
- **pulpite secca** □ cute lucida e secca a livello delle falangi, soprattutto a livello della piega. Più frequente nelle donne, per i maggiori contatti con cibi e

- detergenti.
- **eczema del capezzolo**
- **Pytiriasis alba** □ zone di cute meno pigmentate e più secche con tendenza alla desquamazione, che si vedono soprattutto in estate. Spesso il paziente arriva con il quesito di Micosi Versicolor perché è molto simile come presentazione. Compaiono soprattutto sul viso.
- **cheratosi pilare/lichen spinuloso**

Complicanze

- **infezioni batteriche**
- **infezioni virali** □ Mollusco contagioso; verruche; Herpes con eruzione varicelliforme di Kaposi (non centra nulla con il sarcoma di Kaposi).

Queste infezioni si sovrappongono alle zone eczematose.

DERMATITE SEBORROICA

Affezione cronica-recidivante che si manifesta con chiazze eritematose, coperte da squame giallastre untuose, localizzate in aree ricche di ghiandole sebacee (capillizio, volto, metà superiore del tronco).

Il meccanismo patogenetico alla base è differente rispetto alla dermatite atopica, cosa che determina sedi e fasce d'età diverse. La malattia è dovuta ad un'alterata funzione della 5alfa-reduttasi che nelle ghiandole sebacee regola l'attività e la produzione del sebo. Questo enzima lavora sotto stimolo ormonale androgenico, quindi queste ghiandole sono attive quando si ha una stimolazione androgenica importante.

La funzione delle ghiandole sebacee e la dermatite seborroica, proprio per la stimolazione ormonale, sono tipiche solo di alcune fascia di età della vita: a differenza di altre dermatiti da causa endogena, la d. seborroica è tipica infatti dell'età adulta, pur iniziando ad essere presente in età puberale. Si sviluppa soprattutto nei maschi, perché c'è una quota maggiore di androgeni. Nelle donne può svilupparsi, ma meno e con minori manifestazioni.

Un'eccezione è nei lattanti nei primi mesi di vita, perché hanno in circolo gli ormoni materni: infatti, nelle prime settimane, si ha l'attivazione dell'enzima per gli ormoni androgeni materni e in questo caso si ha quindi uguale incidenza tra maschi e femmine.

Per la diagnosi differenziali con la dermatite atopica è importante ricordare:

- **Fasce d'età di interesse** □ distribuzione bimodale: lattante e adulto maschio. La dermatite atopica è molto più frequente nelle fasce in mezzo, risparmiate invece dalla dermatite seborroica.
- **Prurito** □ presente nella d. atopica, scarso nelle d. seborroica.
- **Sedi di insorgenza**

Dermatite seborroica del lattante

Si distinguono tre forme:

- **Crosta latte** □ compare nelle prime settimane di vita con squame giallastre confluenti localizzate al capillizio e regredisce in 6-8 settimane.
- **Dermatite seborroica del lattante** □ chiazze eritemato-squamose localizzate a

volto, pieghe e talora area podalica. Dopo 2-3 mesi si risolve o evolve in eczema atopico.

- **Dermatite psoriasiforme del lattante** □ lesioni guttate eritemato-squamose a partenza dalla regione podalica con rapida estensione centrifuga (tronco, arti, viso).

Il prurito è poco presente, infatti anche il lattante dimostra minore disagio che nella d. atopica.

Il fatto che si risolva di solito al massimo nell'arco di tre mesi, rende inutile la somministrazione di steroidi.

In alcuni casi può evolvere in eczema atopico e comunque una patologia non esclude l'altra.

Dermatite seborroica dell'adulto

Compare dopo la pubertà (20-40 anni).

Essendo legata ad un'iperattività delle ghiandole sebacee le sedi coinvolte sono quelle con una maggiore concentrazione di queste ghiandole, ovvero: cuoio capelluto, sopracciglia, solchi naso genieni, mento (distribuzione a T del volto) e la metà superiore del tronco anteriore e posteriore.

Il prurito è scarso.

Le caratteristiche cliniche sono quelle dell'eczema acuto, ma la particolarità è la presenza di squame più gialle legate all'iperproduzione di sebo.

L'andamento è altalenante e vede due fattori scatenanti: lo stress e la stagione. È una patologia infatti tipicamente invernale che migliora con l'esposizione al sole, perché il sole ha un effetto immunomodulante sull'immunità cellulo-mediata.

Anche la componente desquamante è tipica della dermatite seborroica, la forfora è infatti spesso presente.

Si può associare alla psoriasi con manifestazioni cliniche composite (sebo-psoriasi).

DISIDROSI

Manifestazione eczematiforme ad etiologia sconosciuta, forse legata ad una disfunzione della secrezione sudorale per cui il sudore irrita la cute sottostante. Ci sono delle ipotesi di deregolazione delle ghiandole sudoripare per cui queste producono quantità di sudore maggiori del normale, con consistenza più gelatinosa e densa che tende ad uscire con maggiore difficoltà dalla ghiandola sudoripara. A ciò si associa anche un aumento di spessore dello strato corneo che aumenta la ritenzione del sudore dalle ghiandole. Il sudore rimane nella ghiandola e dà infiammazione.

Mani e piedi lateralmente e zone interdigitali sono le sedi tipiche.

Si ha eritema come da eczema, ma dato che lo strato corneo è maggiormente rappresentato, essendo una vescicola subcornea, la vescicola risulta evidente e persistente a lungo, perché non scoppia. Le vescicole possono anche confluire a dare bolle. Poi tendono a rompersi sia per la sede, sia per il grattamento, con conseguenti ulcerazioni e sovrainfezioni batteriche.

Il prurito è un sintomo fondamentale.

L'andamento cronico recidivante è condizionato da:

- **stress**
- **stagionalità** □ infatti le recidive di disidrosi sono agli inizi della primavera, per i

primi caldi, con aumento della macerazione per la sudorazione.

PSORIASI

È una malattia infiammatoria immuno-mediata della cute, a decorso cronico-recidivante, che nella sua forma più comune si manifesta con chiazze e/o placche eritemato-squamose dovute ad un accelerato turnover dei cheratinociti epidermici, localizzate tipicamente alle superficie estensorie del corpo, ma che può arrivare a coinvolgere l'intera superficie cutanea. Si ha un alterato ciclo cellulare, per cui le cellule arrivano allo strato corneo, dove si accumulano, che hanno ancora il nucleo.

Le sedi più tipicamente coinvolte sono: ginocchia, gomiti, palmi delle mani, regione lombo-sacrale, area pelvica, capillizio, cicatrice ombelicale. È una distinzione importante rispetto alla dermatite atopica che si localizza prevalentemente a livello delle pieghe, cosa che non accade con la psoriasi.

In genere si presenta in modo simmetrico (entrambi gli arti, entrambi i lati della colonna vertebrale).

Nelle forme estese dà una sintomatologia urente e pruriginosa, ma in lesioni di piccole dimensioni può anche risultare asintomatica.

Epidemiologia

Nel mondo, la prevalenza è del 2-4% della popolazione, soprattutto nella razza bianca, mentre è molto rara nella popolazione di colore.

In Europa, la prevalenza è maggiore nei paesi nordici rispetto ai paesi mediterranei.

In Italia, la prevalenza è pari al 2,8% della popolazione (circa 1.800.000 affetti, di cui il 10-20% come forme medio-gravi).

In generale è tipica dei climi freddi, in Italia la prevalenza è piuttosto elevata nonostante il sole che è un fattore protettivo.

La psoriasi insorge tipicamente in due fasce d'età:

- una precoce intorno a 20-30 anni
- una tardiva intorno a 50-60 anni.

I due sessi sono colpiti con uguale frequenza.

Si riscontra familiarità in più di un terzo dei pazienti.

Istopatologia

- **Epidermide** □ acantosi con creste epidermiche allungate, consensuale allungamento delle papille dermiche, ipercheratosi con paracheratosi (arrivano in superficie cellule ancora nucleate), microascessi di Munro-Sabouraud (infiltrato linfo-granulocitario subcorneo);
- **Derma** □ edema, capillari tortuosi ed ectasici, infiltrato perivascolare di linfociti T, macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche, mastociti.

Eziopatogenesi

È certamente una **malattia multifattoriale**.

- **Fattori genetici** □ sono stati riscontrati 12 loci di suscettibilità: PSORS 1-12 (PSORiasis associated Susceptibility locus); l'aplotipo più frequente è HLA-Cw6 responsabile della psoriasi di tipo 1, o psoriasi familiare (forme precoci e familiari): gli individui portatori del gene hanno un rischio 10-20 volte più elevato di sviluppare la malattia.
- **Fattori immunitari** □ c'è una fase di induzione e una di mantenimento, con il coinvolgimento di cellule dell'immunità innata, adattativa e citochine.
- **Fattori ambientali** □ in generale il processo infiammatorio della malattia è attivato da fattori trigger quali: traumi (fenomeno dell'isomorfismo reattivo di Koebner), infezioni streptococciche; fattori fisici (radiazioni); farmaci (antimalarici, beta-bloccanti, litio, ACE-inibitori, FANS, interferone, cimetidina. Sono pazienti spesso in politerapia e i beta bloccanti sono i maggiori responsabili, che, quando possibile, devono essere sostituiti da Ca inibitori); stress (non è indotta dallo stress ma sicuramente questo peggiora la malattia); fumo (che interferisce anche con la risposta al farmaco).

I fattori predisponenti interagiscono con l'immunità innata prima e con quella adattativa poi, sviluppando un quadro infiammatorio con la produzione di citochine da parte dei linfociti th 1 e 17. Le citochine maggiormente coinvolte sono: TNF alfa, IFN alfa e beta, IL1 beta, IL 12, IL 23, IL 22, IL17. Anche gli stessi cheratinociti sono in grado di produrre citochine (cheratinociti e linfociti, più anche le cellule dendritiche che però, soprattutto, presentano l'antigene, sono le cellule produttrici di citochine).

Anche il sistema endoteliale è interessato ma le lesioni sono tipicamente di derma e epidermide di tipo infiammatorio.

Presentazione clinica

La semeiotica è tradizionale e la forma classica è molto riconoscibile.

Ci sono dei segni importanti per la diagnosi, quali:

- **la manovra del grattamento** □ con cui si evidenziano:
 - **segno della goccia di cera**
 - **segno della membrana di Duncan-Bulkley**
 - **segno di Auspitz**

La lesione psoriasica è una chiazza eritematosa a limiti netti e definiti, ben distinti dalla cute sana circostante, coperta da un cumulo squamoso formato da squame bianco-argenteo, friabili ed evidenziabili con una piccola manovra di grattamento che rende più bianca la chiazza (per penetrazione di aria fra squama e squama) e che libera piccoli frammenti micacei della squama stessa (segno della goccia di cera, per similitudine col tentativo di grattare via una goccia di cera da un tessuto). Continuando il grattamento (grattamento metodico di Brocq) tutto il cumulo squamoso viene allontanato: rimane una membranella lucida (umida) trasparente (si intravedono i vasi dilatati) e rosea, detta membrana di Duncan-Bulkley, estremamente fragile. Se ulteriormente grattata, provoca la comparsa di una fine punteggiatura emorragica (segno della rugiada sanguigna o di Auspitz), per la presenza di capillari ectasici sottostanti.

- **segno di Koebner o dell'isomorfismo reattivo** □ segno presente anche in altre malattie dermatologiche, ma patognomonico soprattutto della psoriasi. Consiste

nella comparsa di lesioni proprie della patologia di cui il paziente è affetto in sede di trauma (cicatrice chirurgica, graffio, puntura, ecc).

Forme cliniche

La malattia viene classificata in base a una serie di parametri, quali: morfologia e dimensione, estensione, aree coinvolte.

- Classificazione in base a **morfologia e dimensione** delle lesioni:
 - ☐ p. guttata
 - ☐ p. follicolare
 - ☐ p. nummulare
 - ☐ p. pustolosa
 - ☐ p. circinata
 - ☐ p. minima
- classificazione in base alle **aree coinvolte**:
 - ☐ p. del cuoio capelluto
 - ☐ p. inversa
 - ☐ artropatia
 - ☐ onicopatia
 - ☐ p. delle mucose
 - ☐ p. palmo-plantare
 - ☐ p. dorso-sacrale
- classificazione in base all'**estensione** delle lesioni:
 - ☐ p. circoscritta
 - ☐ p. diffusa
 - ☐ p. generalizzata
 - ☐ eritrodermia psoriasica

Quadri clinici particolari

- **Eritrodermia psoriasica** ☐ si ha un quadro di scarsa desquamazione e molto eritema che si estende su tutta la superficie cutanea e che necessita anche di aggiustamenti elettrolitici.
- **Psoriasi dorso-sacrale** ☐ la forma classica è eritemato-desquamativa e non può essere trattata con terapia topica. La cute in questa zona lesionata è meno elastica rispetto al normale. Si ha quindi la formazione di ragadi, quando il paziente si siede.
- **Psoriasi guttata** ☐ sono lesioni piccole, appunto a goccia, soprattutto eritematose, più che desquamative. È una forma diffusa che non interessa le sedi classiche, presente soprattutto a livello di tronco e radice degli arti. Si manifesta tipicamente nei bambini, secondaria ad infezione da Streptococco (successiva a mal di gola e con riscontro di titolo anticorpale positivo). Il bambino va incontro a più gettate di questa patologia, che va però poi incontro a regressione (è l'unica forma che scompare definitivamente). L'induzione è infatti batterica in questo caso e spesso è assente una familiarità. In alcuni casi, si ha poi un'evoluzione in età adulta.

- **Psoriasi inversa** □ chiazze eritematose, con desquamazione scarsa o assente (poca ipercheratosi) e margini netti. È così chiamata perché non compare nelle sedi tipiche, ma anzi a livello delle superfici flessorie che normalmente sono risparmiate: ascelle, inguini, sottomammaria, interglutea. A livello delle ascelle è importante la diagnosi differenziale con una candidosi o una dermatite da contatto che hanno però margini meno netti e definiti. Si verifica prevalentemente in pazienti obesi e diabetici, perché più facilmente sono soggetti a macerazione in queste sedi. È la macerazione stessa a determinare una scarsa tendenza alla desquamazione. Dal punto di vista terapeutico è peggiore della forma tradizionale.
- **Psoriasi del cuoio capelluto** □ è una localizzazione frequente (nel 50% dei pazienti con psoriasi). Si tratta di placche rotondeggianti a margini ben definiti, isolate o confluenti. Le squame sono di colore grigiastro e sono adese alla cute sottostante. Lo scalpo risulta spesso completamente ricoperto da squame con un minimo risparmio, si parla infatti di psoriasi a casco. La patologia non è decalvante, perché le lesioni non sono cicatriziali. Quindi, a meno che la squama non soffochi il bulbo pilifero, i capelli cadono, ma poi ricrescono.
- **Psoriasi del volto** □ sono forme rare. Viene definita come sebo-psoriasi, se localizzata nelle aree seborroiche del volto, in cui l'eritema prevale rispetto alla componente desquamativa. Sedi del volto più frequentemente interessate sono la conca auricolare e il condotto uditivo esterno: le squame formano un tappo a livello del condotto uditivo esterno e ciò esita in un'ipoacusia. Spesso è associata anche a prurito a livello del padiglione auricolare. Un'altra localizzazione a livello del volto è la cheilite psoriasica (diagnosi differenziale con lesioni irritative o cheilite attinica nell'anziano).
- **Psoriasi mucosa** □ sono forme rare, di cui la forma genitale sul glande, intorno allo sbocco uretrale, con risparmio della cute sana circostante (diagnosi differenziale con il Lichen).
- **Psoriasi palmo-plantare** □ ci sono diverse varianti: può avere l'aspetto classico, può simulare una disidrosi ed avere un aspetto eczematoso ma in questo caso i margini sono più netti, può presentare lesioni pustolose. Una variante è la psoriasi di Barber in cui si hanno lesioni eritematose simmetriche, con squame aderenti, più severe a livello del palmo della mano dominante. In generale la demarcazione netta della lesione rispetto alla cute circostante aiuta sempre nella diagnosi differenziale. I pazienti con una forma palmo-plantare, dal momento che in questo caso la patologia ha un impatto notevole sulla qualità di vita, vengono considerati affetti da una forma severa anche se in realtà l'estensione è solo il 2% del corpo.
- **Psoriasi pustolosa** □ può essere palmo-plantare o sistemica-diffusa. Ci sono forme differenti quali:
 - **Psoriasi di von Zumbush**: eruzione diffusa di pustole sterili accompagnata da malessere, febbre e leucocitosi. Evolve verso uno stato eritrodermico. Il paziente necessita di ospedalizzazione.
 - **Psoriasi generalizzata anulare di Milian-Katchoura**: piccole pustole alla periferia di chiazze psoriasiche, con andamento più favorevole rispetto alla forma precedente.

- **Acrodermatite continua di Hallopeau**: interessa l'ultima falange delle dita delle mani e dei piedi, con grave onicopatìa e osteolisi della falange distale.
- **Onicopatìa psoriasica** □ riguarda il 20-60% dei pazienti con psoriasi; riguarda il 100% dei pazienti con la forma palmo-plantare. Può essere questa una localizzazione esclusiva o concomitante ad altre sedi. È frequente soprattutto nelle forme di artropatia e nelle forme pustolose. Quando il paziente presenta onicopatìa, tenere sempre ben presente soprattutto l'artropatia, poiché l'associazione è molto forte, anche quando l'artropatia è ancora latente. È prevalente sulle mani rispetto a che sui piedi. Le possibili alterazioni possono riguardare la matrice ungueale o il letto ungueale.
 - Alterazioni della **matrice ungueale**:
 - pitting**: piccole depressioni cupoliformi della lamina ungueale. Una o due sono sufficienti per fare diagnosi
 - onicoressi**: rigature longitudinali
 - linee di Beau**: striature trasversali
 - trachionichia**: aspetto ruvido della lamina
 - leuconichia**: macchie bianche della lamina
 - alterazioni del **letto ungueale**:
 - macchie d'olio o macchie di salmone**
 - emorragie a scheggia**: linee rosso-brune nella porzione distale della lamina
 - onicolisi**: distacco tra lamina e letto ungueale
 - ipercheratosi subungueale**: provoca inspessimento e sollevamento della lamina, fino a casi estremi in cui l'unghia viene interamente sostituita dall'ipercheratosi.
- **Psoriasi neonatale** □ nel 15% dei casi la psoriasi esordisce prima del decennio di vita e in questi casi l'anamnesi familiare è spesso positiva.

Diagnosi differenziale

Va fatta nei confronti di altre dermatosi eritemato-desquamative

- Per le **forme tipiche** di psoriasi:
 - Eczemi
 - Pityriasi rosea di Gibert □ manifestazione virale che ricorda la forma nummulare o guttata
 - Dermatite seborroica di volto, capillizio e regione sternale
 - Pityriasi rubra pilaris
 - Pityriasi lichenoidale cronica
 - Eruzioni psoriasiformi da beta-bloccanti e da Sali di litio
 - Sifilodermi secondari psoriasiformi per le forme guttate e palmoplantari (in particolare per la Lue)
- Per le **forme atipiche** di psoriasi:
 - Psoriasi plantare □ in DD con la cheratodermia
 - Eritrodermia psoriasica □ in DD con ematodermia (lesioni cutanee legate a malattie del sangue o di organi ematopoietici) e cause iatrogene per reazioni a farmaci

- Psoriasi pustolosa □ in DD con pustolosi eruttiva acuta (forme batteriche) e acropustolosi. Nella Psoriasi le pustole sono sempre sterili: contengono neutrofili, non batteri.
- Psoriasi nel lattante □ in DD con dermatite seborroica e atopica.
- Psoriasi a disposizione lineare □ in DD con Lichen Striatus e Nevil (nevo verrucoso infiammatorio lineare)

COMORBILITA' e STORIA NATURALE

Si intende per comorbidità una o più condizioni morbose che insorgono in associazione con una data malattia di base, spesso in relazione a meccanismi patogenetici comuni; indipendenti dal punto di vista temporale dalla patologia di base, al contrario delle sindromi, in cui i sintomi sono in genere sincroni o comunque in stretta correlazione temporale.

La Psoriasi predispone alla comparsa di comorbidità. Il meccanismo patogenetico comune è la produzione di citochine proinfiammatorie che non agiscono solo sulla cute ma inducono un meccanismo infiammatorio sistemico e generalizzato. Maggiore è il processo infiammatorio, maggiore è la probabilità di comorbidità. È un concetto importato anche dal punto di vista terapeutico: l'uso di antiinfiammatori, non solo riduce le manifestazioni cutanee, ma anche il rischio di evoluzioni sistemiche.

Le **comorbidità classiche** sono:

- **artrite psoriasica** □ L'artrite psoriasica è una spondilo-enteso-artropatia infiammatoria correlata alla psoriasi o ad una predisposizione alla psoriasi. Indagare sempre la presenza di dolori alle articolazioni periferiche (ginocchia ecc). dattilite, e sospettare anche una possibile forma assiale con dolore sacrale. L'artrite psoriasica non ha nulla di specifico se non le lesioni cutanee: non ci sono markers importanti, se non la cute e le unghie. Le manifestazioni cutanee precedono quelle articolari in circa il 75-80% dei casi; la comparsa è contemporanea nel 5-10%; l'artrite precede la psoriasi nel 15-20%. In media la psoriasi precede di 10 anni la comparsa dell'artrite e in alcuni casi la forma cutanea può non manifestarsi per nulla. I farmaci attuali riducono anche l'artropatia.
- **Malattie infiammatorie croniche intestinali** (morbo di Chron e RCU).
- **Uveite** □ colpisce il 7-20% dei pazienti con psoriasi in particolare in caso di artropatia e forma pustolosa. La forma più grave è associata a HLA-B27 positività.
- **Disturbi psicologici** □ sia reattiva, sia per una base infiammatoria che aiuta la comparsa di manifestazioni depressive: sono le stesse citochine che interferiscono con il metabolismo della serotonina. Si instaura un circolo vizioso: spesso si ha ansia anche legata alla condizione del paziente, che però a sua volta alimenta la malattia. Quindi i meccanismi alla base di questa correlazione sono: il fatto che il neurotrasmettitore sostanza P venga rilasciato dai neuroni in seguito a stress emozionale e stimola la produzione di citochine proinfiammatorie; il fatto che lo stress faccia da trigger per l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, altra via di controllo del SNC sul sistema immunitario.

Altre **comorbidità emergenti** sono:

- **sindrome metabolica** □ associata soprattutto ai pazienti con le forme medio-severe. L'incidenza di sindrome metabolica è aumentata nei pazienti

- psoriasici di tre volte rispetto alla popolazione generale.
- **obesità** □ l'adiposo produce adipocitochine, ovvero citochine infiammatorie, le stesse coinvolte anche nel processo cutaneo; maggiore è il peso del soggetto, peggiore è la patologia cutanea. Con il calo ponderale si riduce soprattutto il TNF alfa, quindi lo stato infiammatorio e quindi la malattia. Resistina e visfatina aumentano la produzione di citochine infiammatorie; l'adiponectina la riduce.
 - **diabete mellito e insulino-resistenza** □ i farmaci anti-TNF alfa migliorano sia la psoriasi sia l'assetto glicemico.
 - **dislipidemia**
 - **ipertensione arteriosa** □ i cheratinociti producono endotelina-1 che induce vasocostrizione. Ne sono stati misurati alti livelli sia a livello della lesione cutanea, sia a livello sierico.
 - **aterosclerosi e cardiopatia ischemica** □ la psoriasi moderato-severa è un fattore di rischio indipendente dal punto di vista cardio-vascolare (già di suo la psoriasi comporta un fattore di rischio aumentato): la placca ateromassica e la placca psoriasica hanno meccanismi patogenetici e citochinici molto simili.
 - **steatosi epatica non alcolica** □ il fegato steatosico e infiammato determina un'up-regolazione delle molecole infiammatorie e quindi un aumento della proliferazione dei cheratinociti.
 - **BPCO e asma** □ emersi da studi recenti, ma tenere conto che si tratta spesso di pazienti obesi e fumatori. Comunque in un paziente psoriasico la probabilità di sviluppare BPCO è aumentata di due volte.
 - **Osteoporosi e osteopenia** □ prevalenza aumentata soprattutto nei maschi, in presenza di artropatia e l'aumento è direttamente correlato con la durata della patologia. Nella patogenesi sono coinvolte sia lo stato infiammatorio cronico sia l'uso di cortisonici e altri immunosoppressori.
 - **Insufficienza renale cronica** □ la psoriasi è un fattore di rischio indipendente. Le patologie renali più frequentemente correlate sono: la glomerulonefrite a IgA, la glomerulosclerosi focale e segmentaria, la glomerulonefrite membranosa-proliferativa, tubulopatie e nefrotossicità indotte dai farmaci.

Sono anche presenti delle **alterazioni ematochimiche**, anche se non diagnostiche, ma di cui tener conto anche per il rischio cardio-vascolare, quali:

- **iperomocisteinemia** □ per l'elevato turnover cellulare
- **iperuricemia**
- **PCR aumentata**
- **ipercoagulabilità** (per omocisteina alta)

Anche **le abitudini di vita** hanno un impatto sulla storia della malattia: sono infatti spesso pazienti fumatori, che abusano di alcol ed obesi, fattori che ulteriormente incrementano il rischio cardio-vascolare.

Alla cessazione del fumo spesso si ha una regressione della malattia.

Indice PASI è un indice numerico che definisca la gravità di malattia (Psoriasis area severity index), tenendo conto però dell'aspetto sociale e psicologico e quindi della qualità della vita.

TERAPIA

Terapia topica

Si utilizzano:

- steroidi
- cheratolitici □ per lesioni desquamanti
- emollienti □ poco usati perché irritanti
- riducenti nelle forme solo desquamative
- derivati vitamina D □ effetto antiproliferativo e immunomodulante
- retinoide □ irritante, viene associato alla fototerapia

Va mantenuta anche in associazione alla terapia topica

Fototerapia

È molto efficace e si utilizzano:

- UVB a banda stretta □ il più usato per i minori effetti collaterali
- PUVA terapia o fotochemioterapia □ si somministra un fotosensibilizzante e dopo due ore si esegue l'irradiazione UVA.
- Re-PUVA terapia

Il paziente si deve esporre per qualche minuto per due o tre volte alla settimana.

Terapia sistemica

- Steroide
- Retinoide
- Metotrexate
- Ciclosporina
- Apremilast □ immunosoppressore selettivo, è un inibitore della fosfodiesterasi 4, che domina nelle cellule infiammatorie. Si usa in monoterapia o in associazione con i DMARDs

Terapia biologica

- Anti IL12 e 23 □ Ustekinumab per la psoriasi artropatica
- Anti TNF alfa □ Infliximab, Etanercept, Adalimumab per la psoriasi cutanea in placche
- Anti IL 17 □ Secukinumab per la psoriasi cutanea in placche

Le indicazioni alla terapia biologica sono:

- Pazienti (>18 anni o bambini per l' Etanercept) con psoriasi di forma moderata-severa (PASI >10 o BSA >10% e DLQI > 10) o in caso di interessamento di sedi associate a significative alterazioni funzionali o psicologiche che hanno fallito o risultano intolleranti alle terapie sistemiche convenzionali
- Pazienti per i quali le terapie sistemiche convenzionali sono controindicate (comorbidità)
- Pazienti in terapia con i farmaci convenzionali, ma con una QoL severamente compromessa e con importante disabilità per psoriasi severa ed instabile
- Artropatia assiale

Le controindicazioni assolute sono:

- TBC attiva
- Infezioni in atto
- Insufficienza cardiaca di grado III-IV
- Gravidanza/allattamento

- Malattie tumorali/linfoproliferative in atto e negli ultimi 5 anni (eccezione per i non melanoma skin cancer adeguatamente trattati)
- Malattie demielinizzanti
- Immunodeficienze
- Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti
- Pregressa fototerapia con oltre 200 sedute PUVA e/o più di 350 UVB
- Uso cronico di altri immunosoppressori

In un paziente obeso, con comorbidità cardio-vascolari viene privilegiato l'uso di anti-TNF alfa, che hanno un'azione meno specifica, in modo da ridurre queste comorbidità (gli altri farmaci non hanno benefici dimostrati in senso cardio-vascolare)

Il goal terapeutico è il **PASI 75**. La risposta PASI 75 (75% del PASI iniziale) misura l'efficacia terapeutica ed è calcolata in base al suo raggiungimento e in quanto tempo.

LICHEN RUBER PLANUS

È una dermatite papulosa, patologia non così frequente che colpisce lo 0,14-0,8% della popolazione, ma importante soprattutto in termini di diagnostica differenziale.

Colpisce cute e mucose che possono essere coinvolte da sole o insieme. Spesso comunque la localizzazione mucosa è isolata quindi il paziente non affrisce al dermatologo ma al dentista.

Le mucose coinvolte nel Lichen sono quella orale e in una particolare forma, ovvero il Lichen scleroatrofico anche quella genitale.

È una patologia benigna complessivamente anche se secondo alcuni, soprattutto i dentisti, le localizzazioni mucose siano precancerose.

È una patologia con andamento cronico recidivante.

Non c'è prevalenza di sesso, di solito l'età di esordio è intorno a 30-40 anni.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi del Lichen non è ancora chiara anche se molti fattori sono stati chiamati in causa come agenti cocausali. Non è ancora chiaro però come siano connessi i vari fattori.

La patogenesi è comunque immunologia, come si evince dall'infiltrato linfocitario con aspetti citotossici diretti contro le cellule basali dell'epidermiche, elementi che troviamo anche nelle reazioni avverse ai farmaci e in patologie anche apparentemente molto diverse come nella Graft versus Host disease. È un aspetto quindi non specifico del Lichen ma che suggerisce comunque una patogenesi immunologica.

La patogenesi immunologica è suggerita anche dall'associazione con **altre patologie immunomediata**, come la RCUE, la dermatomiosite, l'alopecia areata, la cirrosi biliare primitiva.

L'assunzione di **farmaci** e alcuni tipi di **virus** come quello dell'epatite B o C sono considerati fattori scatenanti: infatti uno tra gli esami richiesti come screening, ci sono gli indici di funzionalità epatica, perché il Lichen può essere la presentazione iniziale di un'epatite virale.

Anche i **fattori psicologici** hanno una loro funzione, per quanto il Lichen non possa decisamente essere classificata come una patologia psicosomatica: si instaura come anche in altre patologie cutanee un circolo vizioso per cui la patologia genera problemi estetici e prurito che generano a loro volta stress che si ripercuote anche sul sistema immunitario.

Istopatologia

Lichen a sede cutanea

Si tratta di **papule dermo-epidermiche**: la componente dermica è prevalente, per la presenza di infiltrato infiammatorio che solleva il derma superficiale; a ciò si aggiunge la componente epidermica della papula, ovvero una condizione di ipercheratosi di tipo ortocheratosico, per cui vi è un aumento dello spessore dello strato corneo, ma che comunque risulta costituito da cellule prive di nucleo (a differenza ad esempio dalla

psoriasi). L'ipercheratosi è anche dovuta al grattamento.

L'infiltrato infiammatorio dermico è massiccio e risulta come spessore anche cinque volte più spesso dell'epidermide. È detto **a banda** ed è **aderente all'epidermide**. Questo aspetto è talmente caratterizzante che lesioni di altre patologie, con aspetto analogo, sono dette lichenoidi.

I linfociti si infiltrano e tendono ad **aggredire gli strati più basali** dell'epidermide, dando **fissurazioni lineari** e scompaginamento dell'epidermide

Sono anche presenti **depositi di IgM e di C3**.

Lichen a sede mucosa

Non ci sono papule ma ci sono **placche piane** perché la componente dell'infiltrato è meno rilevante, ma è importante la componente dell'ipercheratosi.

Si ha in queste sedi un vero e proprio sovvertimento del tessuto, in quanto si ha una cheratinizzazione anomala in sedi normalmente non cheratinizzate; è infatti maggiore a livello mucosale il potenziale cancerogeno.

Presentazione clinica

Si tratta di una patologia papulosa, con lesioni che nella fase attiva risultano: **solide, palpabili, rilevate e circoscritte, di dimensioni limitate** che raramente arrivano al mezzo centimetro, di colore **rosso-violaceo** (non è quindi un colore eczematoso).

Le lesioni in fase avanzata sono invece più grandi, con una depressione nella parte centrale, con forma poligonale a cinque o sei lati, di colore bruno. L'esito iperpigmentario anche nelle sedi non fotoesposte è tipico del Lichen: infatti, nelle altre patologie cutanee, il colore brunastro delle lesioni in regressione è proprio delle zone fotoesposte.

Un'altra caratteristica importante per la diagnosi è la presenza delle **strie di Wickham**, delle striature sulla parte superficiale delle lesioni, che formano una sorta di reticolo, visibili anche a occhio nudo, ma preferibilmente con il dermatoscopio. Sono il corrispettivo clinico dell'ipercheratosi.

Fenomeni clinici importanti da rilevare sono:

- **fenomeno di Koebner** □ le papule si distribuiscono sulle sedi di traumi. I traumi in questione, nel caso del Lichen, sono molto spesso escoriazioni proprio legate alla patologia: si hanno quindi escoriazioni che si rimarginano e lasciano file di piccole lesioni una dietro l'altra. Richiede chiaramente qualche giorno il manifestarsi di questo fenomeno. È presente anche nella psoriasi.
- **segno di Bizzozzero** □ è simile al segno di Auspitz della psoriasi: grattando la lesione, si vede un sanguinamento legato anche qui alla vasodilatazione e superficializzazione dei capillari che però nel caso del Lichen tende a dare una vescicola emorragica. infatti l'ipercheratosi crea una superficie molto resistente che fa da tappo ai capillari rotti che quindi sanguinano, ma all'interno della lesione.

Questi segni oltre che provocati, possono essere anche indotti dal paziente che si gratta: all'EO posso quindi osservare delle vescicole emorragiche.

Le lesioni possono anche fondersi insieme e dare una lesione lineare.

Di solito, sulla **cute**, la malattia si associa a **prurito** importante e le sedi interessate sono ben raggiungibili dal paziente: è quindi facile vedere quadri di lesioni da grattamento o comunque peggiorati dal grattamento.

A livello del **cavo orale** si può avere un riscontro di Lichen importante anche in **assenza**

di sintomatologia, tant'è che spesso la diagnosi è occasionale.

Le **sedi** più frequentemente coinvolte sono:

- **mucosa orale e genitale** □ si ha un aspetto arborizzato e bianco per la cheratinizzazione. A livello orale la sede tipica è la mucosa della parte laterale della guancia. Nelle lesioni mucose si ha spesso un aspetto ulcerativo, che rappresenta il corrispettivo del segno di Bizzozzero (ectasia e superficializzazione dei capillari). Le ulcerazioni portano a dolore e bruciore e soprattutto a problemi gestionali importanti: la regione viene infatti spesso in contatto con il cibo ed è sottoposta ai traumatismi della masticazione, con possibili sovrainfezioni e ritardo nella guarigione. Data la sede particolarmente “scomoda”, anche se le lesioni sono dimensionalmente limitate, si esegue spesso una terapia sistemica.
- **cuoio capelluto** □ in cui si hanno prevalentemente esiti cicatriziali e poche papule in fase attiva. Gli esiti cicatriziali non sono tipici di questa patologia, infatti la distruzione del follicolo pilifero è presente anche in altre condizioni come ad esempio il Lupus. L'alopecia, ovviamente irreversibile, può essere o areata o presentarsi come una risalita del margine del cuoio capelluto, con aspetto simile ad un'alopecia androgenetica.
- **arto superiore**, in particolar modo la zona del **polso**
- **arto inferiore**, in particolare la **zona pretibiale**
- **zona lombo-sacrale**
- **unghie** □ onicolisi che può essere isolata o concomitante alle anifestazioni cutanee.

Queste sedi sono tipiche ma non esclusive; nelle forme diffuse ci possono essere lesioni anche in altre regioni.

Varietà cliniche

- **Lichen anulare** □ papula più grande estesa perifericamente che sta guarendo in parte centrale. È più che altro un aspetto evolutivo.
- **Lichen follicolare** □ papule piccolissime, millimetriche che si organizzano a livello dei follicoli piliferi, molto simile alla Cheratosis pilaris. Nel caso del Lichen, però, sono di colore rosso, con aspetti di infiammazione, mentre nella dermatite atopica ci sono solo aspetti di ipercheratosi.
- **Lichen spinuloso** □ molto simile al precedente.
- **Lichen verrucoso** □ è una forma piuttosto frequente con papule infiammatorie con componente ipercheratosica importante, anche come reazione al grattamento. La diagnosi differenziale è soprattutto con la Psoriasi, ma aiutano molto le sedi: ad esempio, se un paziente presenta tutta la gamba piena di lesioni e non il ginocchio l'ipotesi Psoriasi è meno probabile.
- **Lichen vescico-bollosa** □ non lo vuole sapere perché è “un'entità che non condivide”
- **Lichen amiloidoso** □ è un accumulo di materiale amiloide che determina la formazione di papule più traslucido e giallognolo
- **Lichen aureus** □ è una variante di colore rosso-giallo
- **Lichen striato** □ papule sono tutte su un'unica estensione lineare, probabilmente condizionate da un fenomeno di Koebner molto accentuato.
- **Lichen sclero-atrofico** □ è una variante molto diversa come aspetti clinici dalle altre. La consideriamo come una variante più che altro per gli aspetti istologici: si ha atrofia ed ipercheratosi dell'epidermide, con un infiltrato a banda nel derma.

Clinicamente non c'è una papula ma una sorta di placca ad aspetto cicatriziale, a volte anche verrucoso, soprattutto nelle sedi di traumatismo, dovuta quindi ad un'ipercheratosi reattiva.

Si localizza soprattutto a livello degli epiteli genitali.

Ha una prevalenza maggiore nel sesso femminile, in particolare nell'età prepuberale e nelle fasi post-menopausali. Nei maschi seppur raro, è a volte presente.

La tendenza alla sclerosi e atrofia provoca un rimodellamento istopatologico, con una progressiva ostruzione di tutti gli orifizi.

Ci possono essere localizzazioni sia cutanee che genitali, ma di solito è esclusivamente genitale.

Ha un aspetto dapprima scleroatrofico, che tende poi all'esoulcerazione.

Si usano protocolli di cortisone con una dose di attacco iniziale e di mantenimento poi, ma i risultati sono poco soddisfacenti. Rispondono anche poco agli immunosoppressori.

MALATTIE BOLLOSE AUTOIMMUNI

Le patologie bollose autoimmuni si distinguono in forme acantolitiche e non acantolitiche.

Acantolitiche □ distacco delle cellule dell'epidermide per perdita dei contatti desmosomiali tra cheratinociti contigui.

Non acantolitiche □ distacco dell'epidermide dalla membrana basale con formazione di bolle sottoepidermiche.

Il diverso meccanismo fa sì che nel primo caso siano bolle superficiali intraepidermiche, nel secondo caso bolle profonde con tetto costituito da tutto l'epidermide e quindi più resistenti.

Il Pemfigo appartiene alle patologie **acantolitiche**.

A seconda della sede dell'acantolisi distinguiamo diversi tipi di pemfigo:

- **Acantolisi bassa (soprabasale)** □ pemfigo volgare cronico; pemfigo vegetante
- **Acantolisi alta (sottocorneale)** □ pemfigo foliaceo; pemfigo eritematoso
- **Acantolisi soprabasale/sottocornea** □ pemfigo erpetiforme; pemfigo a IgA (rare)
- **Acantolisi prevalentemente soprabasale** □ pemfigo paraneoplastico

Le manifestazioni cliniche sono differenti.

Il pemfigo volgare è la forma più frequente.

Sono bolle flaccide e labili. Si vedono infatti più che le bolle, delle aree che fanno supporre che ci sia stata una bolla che si è rotta, dando delle erosioni che evidenziano gli strati basali che rimangono esposti e dei lembi che corrispondono al tetto della bolla.

La rottura è spontanea o provocata dai traumatismi a cui va incontro la cute.

All'immunofluorescenza si possono evidenziare gli autoanticorpi che assumono un aspetto a maglie molto caratteristico.

Tra le **non acantolitiche** abbiamo:

- Pemfigoide bolloso
- Pemfigoide cicatriziale
- Herpes gestationis
- Dermatite erpetiforme
- Dermatite IgA lineari.

Le bolle sono sottoepidermiche. Il distacco avviene a livello della membrana basale ed il tetto della bolla risulta essere costituito dall'intero strato epidermico. La clinica è quindi molto differente, sono bolle di dimensioni maggiori, molto tese e tonde (non flaccide e mollicce), caratteristiche date dal fatto che queste bolle siano dotate di una resistenza maggiore.

In genere le bolle sono anche numericamente di più rispetto a quelle da lesione acantolitica.

All'immunofluorescenza si evidenziano gli autoanticorpi con una disposizione lineare in quanto diretti contro gli emidesmosomi, siti a livello della giunzione dermo-epidermica.

PEMFIGO

Gruppo di dermatosi bollose non ereditarie ad evoluzione cronica, caratterizzate dalla presenza di bolle intraepidermiche acantolitiche, provocate dalla produzione di

autoanticorpi rivolti contro strutture di superficie dei cheratinociti.

Sono patologie non ereditarie, anche se c'è una prevalenza in certe aree geografiche cosa che fa supporre l'esistenza di fattori predisponenti.

Epidemiologia

Incidenza: 0,1-0,5/100.000 abitanti.

Età di insorgenza: 30-60 anni (picco tra V e VI decade).

Più frequente nella razza ebraica.

In Europa e Nord America c'è una predominanza forme profonde, mentre in Sud America delle forme superficiali.

Le varietà erpetiforme e a IgA sono rarissime (meno di 100 casi descritti).

Prognosi

Mortalità del 50% a 2 anni e del 100% a 5 anni prima dell'avvento del cortisone. Le maggiori complicanze oltre alla sepsi erano, problemi elettrolitici e cardiocircolatori per la perdita di liquidi da queste aree disepitelizzate.

Attualmente la mortalità è < 5%, prevalentemente causata da sepsi o da complicanze della terapia (sono spesso soggetti in cui il cortisone può provocare severe complicanze).

Eziologia

Predisposizione genetica □ anche se non è ancora chiaro quale sia effettivamente il peso sull'eziopatogenesi. Sono stati identificati degli alplotipi favorenti quali HLA-DR4, -DR6, -DR8, -DR14.

Fattori endogeni □ modulazione neuroendocrina

Fattori esogeni □ che hanno un ruolo come scatenanti sia all'esordio sia alle recidive. I fattori sono:

- farmaci (penicillamina, ACE-inibitori, IFN);
- esposizione a radiazioni X, UVA, UVB;
- ustioni da calore e chimiche;
- antigeni virali;
- dieta (cipolla, aglio, porro e altri alimenti con gruppi disolfurici e tiolici). In alcuni casi sono anche diminuite le manifestazioni in caso di sospensione degli alimenti.

Gravidanza □ determina forse scatenamento o peggioramento delle lesioni ma ci sono anche casi di miglioramento.

Patogenesi

La patogenesi è di tipo immuno-mediato.

Si tratta di anticorpi IgG 1-4, organo specifici, quindi diretti contro l'epidermide, ma non

specie specifici, infatti viene usato l'esofago di scimmia per la diagnostica. Si eseguono l'immunofluorescenza diretta che è positiva nel 100% dei casi; l'immunofluorescenza indiretta è positiva nel 80% dei casi (anticorpi circolanti). È comunque utile valutare anche l'immunofluorescenza indiretta perché, quando positivi, l'IF correla con il quadro clinico. Più la malattia è in fase attiva, maggiore è il titolo anticorpale.

Le strutture contro cui sono diretti gli anticorpi sono glicoproteine transmembrana e sono:

- **desmogleina 1** □ proteina di 160 kDa, implicata in p. foliaceo, volgare, vegetante, erpetiforme
- **desmogleina 3** □ proteina di 130 kDa, implicata in p. volgare, foliaceo, erpetiforme, paraneoplastico
- **desmocolline 1 e 2** □ proteine da 155 e 107 kDa, implicate nel p. foliaceo e a IgA.

Queste proteine sono state riscontrate con tecniche di immunoblotting oltre che di IF e servono per affinare la diagnosi, mentre per la diagnosi di patologia (penfigoide) è sufficiente l'IF diretta.

La patogenesi dell'acantolisi prevede:

1. Legame Ag-Ab
2. Internalizzazione
3. Attivazione di serino-proteasi
4. Perdita di coesione cellulare

Hanno un ruolo anche i linfociti T autoreattivi infiltranti la cute (CD4; DR, CD25, Th2).

Presentazione clinica

Pemfigo volgare

La lesione caratteristica è una **bolla flaccida, a contenuto sieroso** che insorge su cute aflegmasica.

L'esordio è di solito mucoso, soprattutto a livello del cavo orale. Le sedi selettive sono tronco e pieghe, ovvero, ascelle, inguine, pieghe sottomammarie, regione ombelicale, cuoio capelluto

Si vedono le lesioni in stadi evolutivi diversi perché è tipicamente recidivante, ci sono stadi precoci e tardivi.

Fondamentale per la clinica è il **segno di Nikolski**: si produce strisciando sulla pelle del paziente un qualcosa di smusso che crea una bolla. Le lesioni bollose sono autoprovoocate oppure indotte anche solo da indumenti, segno del fatto che la patologia coinvolge la cute in toto: dove la cute è apparentemente sana, un minimo traumatismo crea la lesione.

Nel cavo orale molto soggetto a traumatismo si vede un letto di fibrina che rappresenta il pavimento della bolla.

All'interno della bolla c'è del siero che essendo pesante tende a colare verso il basso. Essendo la bolla molto fragile si osservano frequentemente zone ulcerate e disepitelizzate con i lembi pendenti.

È alto anche il rischio di infezione.

Pemfigo vegetante

Si tratta di lesioni vegetanti che insorgono sul fondo delle erosioni, dopo la rottura delle bolle. Viene definito vegetante proprio per la tendenza a proliferare: è una sorta di riepitelizzazione eccessiva rispetto alle lesioni che si sono formate

Le complicanze microbiche sono frequenti.
Le sedi elettive sono le grandi e le piccole pieghe.
Il decorso è cronico e la prognosi meno grave rispetto alla forma volgare.

Pemfigo foliaceo

Si tratta di piccole bolle superficiali, di aspetto è a pasta sfoglia in quanto si presenta come aree di disepitelizzazione con vari strati che si staccano.

Le sedi elettive sono: volto, cuoio capelluto, tronco superiore. È rarissimo il coinvolgimento del tronco superiore.

La sintomatologia è di bruciore molto intenso.

Il decorso clinico è relativamente benigno se non subentra la fase eritrodermica.

Si tratta di una forma superficiale con una frequenza elevata nelle aree del sud America, addirittura come forma endemica, tant'è che è stata ipotizzata una forma infettiva.

Il rischio di sepsi è minore rispetto ad altre forme, ma comunque predispone alle sovrainfezioni locali.

Pemfigo eritematoso o seborroico

È così chiamato perché interessa le aree seborroiche (parte centrale del viso, dorso e tronco).

Si presenta come chiazze eritemato-squamose, localizzate inizialmente al volto, spesso con aspetto a farfalla, poi estese ad altre sedi seborroiche. L'interessamento mucoso è rarissimo.

Il decorso è cronico e benigno. Le complicanze sono minori essendo anche questa una forma superficiale.

Le lesioni bollose sono poco frequenti, c'è una maggiore componente desquamativa.

La diagnosi è più complessa poiché è più variegato il panorama delle diagnosi differenziali.

Pemfigo paraneoplastico

Tenere conto nella diagnosi di pemfigo la possibile associazione con tumori. La risoluzione del quadro cutaneo dipende dalla risoluzione del quadro neoplastico.

Diagnosi

- **Esame citodiagnostico**

Test di Tzank □ esame semplice e sensibile che verifica la presenza di cellule acantolitiche nella bolla. Si esegue su lesioni di recente insorgenza (utile soprattutto sulle lesioni orali ed esofagee).

Si pone un vetrino sopra la bolla e valuta le cellule rimaste sul vetrino, quindi le cellule acantolitiche, con due metodiche:

- **Colorazione di May-Grunwald-Giemsa**

- **Microscopia a fluorescenza** (antisiero fluoresceinato anti IgG) (se si tratta di bolle traumatiche o infiammatorie non si ha la positività perché questa dipende dalla presenza di anticorpi diretti contro i desmosomi).

- **Esame istologico**

Permette di valutare la morfologia delle bolle e la presenza degli autoAb.

Si esegue su una lesione recente, insorta rapidamente e l'exeresi deve

comprendere anche i margini di tessuto sano: si preleva una losanga che abbia su una metà la bolla, sull'altra metà del tessuto sano.

Si usano.

- ☐ **Microscopia ottica**
- ☐ **Microscopia a fluorescenza.**

- **Esame sierologico**

- ☐ **Immunofluorescenza indiretta** ☐ per il monitoraggio della patologia, perché positiva solo nell'80% dei casi. Si vede il reticolo tipico.
- ☐ **Immunoblotting**

l'IIF può dare false negatività nelle fasi iniziali della malattia e false positività a causa della presenza di anticorpi "pemphigus-like".

Terapia

Cortisonici sistemici

- **Prednisolone** 1-2 mg/Kg/dì (terapia di attacco), quindi ridotto fino a 5-15 mg al dì (terapia di mantenimento).
- **Pulse-therapy** con dosi massive (500-1000 mg di metilprednisolone o 100-200 mg di desametasone) somministrate periodicamente (eventualmente associate a somministrazione continua di basse dosi di immunosoppressore).

Associazione cortisonici e immunosoppressori

- **Azatioprina** 1,5-3 mg/kg/dì (100 mg al dì).
- **Micofenolato mofetile** 2 gr/dì.
- **Ciclofosfamide** 1-3 mg/kg/dì per os oppure pulse-therapy (500 mg e.v.)

Terapie alternative

- **Immunoglobuline umane** ad alte dosi (400 mg/kg/dì e.v. per 5 giorni al mese).
- **Plasmaferesi** (fotoferesi?).
- **Dapsone** 200-300 mg al dì (nel pemfigo erpetiforme e a IgA).
- Associazione **tetracicline e nicotinamide**.
- **Antimalarici** (idrossiclorochina 400 mg/dì) nelle forme superficiali con lesioni fotoesposte o esacerbate dalla fotoesposizione.
- **Sali d'oro** (in caso di controindicazioni gravi all'impiego di immunodepressori convenzionali).

Terapia topica

Finalizzata a controllare le sovrainfezioni cutanee e stimolare la riepitelizzazione delle aree abrase.

- medicazione con **soluzioni antisettiche o con antibiotici** (bagni con permanganato di potassio 1:10.000 per lesioni molto estese).
- **clobetasolo** veicolato in paste adesive per lesioni orali (eventuali medicazioni occlusive con docce di resina acrilica su gengive e palato duro).
- nebulizzazione con **anestetici locali** (benzocaina).

PEMFIGOIDI

Gruppo di dermatosi bollose acquisite caratterizzate dalla presenza di bolle sottoepidermiche, provocate dalla produzione di autoanticorpi rivolti contro proteine di struttura assicuranti la coesione dermo-epidermica (emidesmosomi o proteine della membrana basale).

Sono patologie non acantomasiche che portano alla formazione di bolle che per la loro genesi risultano essere più resistenti.

Forme cliniche

Pemfigoide bolloso

È la forma più frequente.

Clinica □ ha un andamento cronico-recidivante. L'esordio è tardivo, dopo i 60 anni.

È caratterizzato da eruzioni di bolle a cupola tesa su cute eritemato-edematosa. Sono minori le lesioni disepitelizzate poiché le bolle sono appunto più resistenti.

È associata a prurito.

La disposizione è simmetrica su arti e tronco.

L'interessamento mucoso è raro (circa il 20%). Nel cavo orale si ha un caratteristico risparmio della mucosa labiale e del vermiglio, con prevalente interessamento gengivale (gengivite desquamativa).

Si tratta di lesioni quasi orticarioidi ed è un quadro molto più sfumato rispetto al pemfigo e in generale meno aggressivo.

Istologia □ bolla sottoepidermica, contenente neutrofili, eosinofili, fibrina.

Diagnosi □ DIF: depositi lineari di IgG/C3 alla lamina lucida della membrana basale; IFI: positiva nel 70-80% dei casi.

Patogenesi □ gli antigeni coinvolti sono molecole BP230 e BP180. Si ha il legame dell'antigene con l'anticorpo, quindi l'attivazione del complemento. Ciò comporta: vasodilatazione; attivazione mastocitaria; richiamo di neutrofili e eosinofili.

Pemfigoide cicatriziale

Clinica □ si sviluppa in età matura o senile.

Si presenta con bolle recidivanti, lesioni erosive, esiti cicatriziali retraenti o sinechianti.

Le sedi maggiormente coinvolte sono: la mucosa orale (80-90%), congiuntivale (50-70%), genitale (15%), faringoesofagea (8-20%), esofagea (4%). L'interessamento cutaneo è più raro (25%) e comunque coesiste con quello mucoso. Il cuoio capelluto è il più frequente punto di esordio.

Il problema maggiore è la formazione di sinechie cicatriziali. Possono essere molto fastidiose ed invalidanti, per incollamento tra loro di organi e mucose.

Istologia □ bolla sottoepidermica con infiltrato dermico polimorfo.

Diagnosi □ DIF: depositi lineari di IgG/C3, spesso associati a IgA e IgM lungo la membrana basale; IFI: positività incostante (15-30%)

Patogenesi □ gli antigeni coinvolti sono PB180 e laminina 5 (componenti dei filamenti di ancoraggio della giunzione dermo-epidermica).

Pemfigoide della gravidanza

Anche definito Herpes gestationis.

Clinica □ è una forma clinica particolare di pemfigoide bolloso insorgente durante la gestazione o dopo il parto.

L'esordio è caratterizzato da prurito al quale si accompagna l'eruzione di elementi prima papulo-vescicolosi ed eritemato-pomfoidi, successivamente bollosi.

La sede iniziale è in genere la regione periombelicale, con lesioni eritematose, quasi orticarioidi. Si ha poi una successiva estensione simmetrica alla cute circostante, con risparmio di volto e mucose.

Si ha una regressione spontanea 1-2 mesi dopo il parto.

Si verificano recidive più precoci e gravi alle gravidanze successive, o a seguito dell'assunzione di estroprogestinici.

Istologia □ bolla sottoepidermica, contenente neutrofili, eosinofili, fibrina.

Diagnosi □ DIF: depositi lineari di C3 (100%), talora associati ad IgG (30%), lungo la lamina lucida della MB; IFI: presenza di IgG anti-membrana basale, spesso evidenziati solo mediante fissazione del complemento (herpes gestationis factor).

Patogenesi □ l'antigene coinvolto è BP180 (tale antigene risulta espresso anche nella placenta, a livello della giunzione amniotrofoblastica, soltanto dopo il terzo trimestre)

Dermatite erpetiforme

Clinica □ è una manifestazione cutanea dell'intolleranza al glutine (non tutti i celiaci ne sono affetti, ma tutti quelli che ne sono affetti sono celiaci).

Colpisce bambini e giovani adulti.

Si tratta di un'eruzione papulo-vescicolosa simmetrica, molto pruriginosa, localizzata alle superfici estensorie degli arti, gomiti, ginocchia, glutei, in modo abbastanza simmetrico. Talvolta possono essere presenti anche delle localizzazioni a livello del volto.

Sono rare le lesioni francamente bollose, per lo più piccole e disposte in raggruppamenti erpetiformi. Il grattamento determina la presenza di escoriazioni multiple.

Istologia □ infiltrato dermico superficiale costituito da neutrofili e qualche eosinofilo che formano microascessi all'apice delle papille dermiche. Ciò determina uno scollamento dermo-epidermico.

Diagnosi □ DIF: depositi granulari di IgA, talora associati a C3, apice papille dermiche, su cute sana perilesionale; IFI: negativa. In generale la presenza di anticorpi circolanti è meno marcata.

La diagnosi differenziale si pone con la dermatite atopica e con la scabbia.

Terapia □ viene trattata con steroidi e immunosoppressori. Ci possono essere delle recidive delle manifestazioni cliniche.

Dermatosi ad IgA lineari

Clinica □ colpisce prevalentemente i bambini; ha un decorso cronico-recidivante.

Si presenta come eruzione cutanea polimorfa, con lesioni vescicolose caratteristicamente disposte a grappolo. Il coinvolgimento mucoso non è costante. Non sempre vi è associazione con il prurito.

Le sedi maggiormente coinvolte sono nel bambino la regione pelvica, periorale, perigenitale; nell'adulto invece non ci sono particolarità topografiche.

Istologia □ si tratta di una bolla sottoepidermica.

Diagnosi □ DIF: depositi lineari di IgA lungo la MB, nel 50% associati a C3 e IgG, su cute peribollosa; IFI: presenza di Ab circolanti di classe IgA anti-MB nel 15-20% dei casi.

È clinicamente molto simile alla dermatite erpetiforme, quindi per la diagnosi differenziale mi affido al reperto biotico.

Terapia

Per il penfigoide la terapia è analoga al penfigo, ma, essendo una patologia meno aggressiva, di solito si utilizzano dosi minori di cortisone anche perchè la risposta è maggiore.

Inoltre il paziente è spesso anziano, quindi si prende in considerazione, in alcune forme localizzate, anche solo una terapia topica, a differenza del penfigo, in cui la terapia topica è solo di supporto.

DERMATOSI BOLLOSE NON AUTOIMMUNI

Le cause possono essere meccaniche, infettive o comunque esterne e queste forme pongono il problema della diagnosi differenziale.

Alcune forme da tenere in considerazione sono:

- Eritema polimorfo/Steven-Johnson
- Epidermolisi bullosa acquisita
- Porfiria
- Pseudoporfiria in corso di IRC
- Amiloidosi
- Mastocitosi
- M. di Hailey-Hailey

In particolare, per la diagnosi differenziale vanno tenuti presente a seconda delle varie forme cliniche di penfigo e penfigoide:

- ***Pemfigo volgare cronico:***
 - Sindrome di Steven-Johnson
 - Epidermolisi bullosa acquisita
 - Dermatosi bollose croniche non autoimmuni (porfiria, pseudoporfiria in corso di IRC, amiloidosi, mastocitosi)
 - Pemfigoide bolloso
 - m. Haley-Haley, m. di Darier
 - lichen erosivo, stomatite aftosa recidivante, m. di Behcet
- ***Pemfigo vegetante:***
 - Pemfigoide bolloso (forma vegetante)
 - Acantosis nigricans
 - Iododerma e bromoderma
- ***Pemfigo foliaceo:***
 - Eritrodermie di altra natura (eczema, psoriasi)
 - Necrolisi epidermica stafilococcica (SSSS)
- ***Pemfigo eritematoso-seborroico:***
 - Dermatite seborroica

Epidermiolisi stafilococcica acuta (SSSS)

Colpisce bambini con età inferiore ai 5 anni.

È potenzialmente letale per sepsi o alterazioni elettrolitiche.

Lapato-genesi è legata agli Stafilococchi coagulasi positivi tipo II che producono le proteine ET-A e ET-B che stimolano l'attivazione dei linfociti T e la liberazione di IL2 e TNF. Ciò determina il clivaggio dello strato granuloso.

Porfiria cutanea tarda

Eziopatogenesi □ legata a estrogeni, infezioni da HCV, emocromatosi, IRC, infezioni da HIV.

Clinica □ determinata da un eccesso di porfirine urinarie; le caratteristiche tipiche sono la fotosensibilità e l'iperfragilità cutanea scatenata dall'esposizione solare o da traumi minimi.

Si associa alla presenza di cicatrici ipo o iperpigmentate; milia (piccole protuberanze bianche che si formano sul volto quando le cellule epiteliali morte rimangono intrappolate sotto la superficie della pelle, formando come risultato delle piccole e dure cisti), ipertricosi zigomatica, lesioni sclerodermiformi, ulcere croniche.

Istologia □ bolle sottoepidermiche, a cavità vuota e fondo festonato. Si evidenzia una frattura a livello della lamina lucida. Si evidenziano inoltre: depositi eosinofili (PAS +) perivascolari e periannessiali nel derma papillare; ispessimento della membrana basale; sclerosi delle fibre collagene dermiche.

Pseudoporfiria

I caratteri clinici e istopatologici sono sovrapponibili alla PCT (ipertricosi, iperpigmentazione, lesioni sclerodermiformi).

Si associa a emodialisi, dialisi peritoneale, IRC. Vi è anche un possibile ruolo dei farmaci.

Si evidenziano elevati livelli di uroporfirine plasmatiche in pazienti asintomatici sottoposti a dialisi. Le porfirine sono più elevate in pazienti in emodialisi rispetto a quelli in dialisi peritoneale, per una differente clearance di molecole ad elevato peso.

ACNE

È una patologia frequente che coinvolge le zone sebacee, tipica dell'adolescenza con tendenza ad autolimitarsi in qualche anno.

Le ghiandole sebacee sono ghiandole olocrine che producono il sebo, una miscela di trigliceridi, acidi grassi liberi, squalene, esteri delle cere e del colesterolo, steroli liberi, in proporzioni differenti.

Le funzioni sono di lubrificare, idratare e impermeabilizzare la pelle, per renderla meno aggredibile da sostanze esterne: alcuni batteri sono infatti limitati dalla presenza del sebo.

Le ghiandole sebacee sono di diversi tipi:

- **ghiandole sebacee libere (di Fordyce)** □ a livello di labbra e mucose
- **follicolo pilifero terminale** □ peli grossi e spessi con ghiandole sebacee grandi (cuoio capelluto)
- **follicolo pilifero del vello** □ peli sottili con piccole ghiandole sebacee (volto delle donne)
- **follicolo sebaceo** □ peli di media grandezza con ghiandole sebacee grandi (volto e tronco dell'uomo)

Le ghiandole di interesse per l'acne sono quelle annesse ai follicoli piliferi (tutti e tre) e quindi le aree più interessate da questa patologia sono quelle in cui queste ghiandole sono maggiormente presenti, in particolare quelle annesse ai follicoli sebacei e quindi:

- aree centrali del volto (sopraciglia, regione naso-geniena e mento)
- regione retroauricolare
- parte superiore del tronco e del dorso
- parte supero-esterna del braccio

L'attività delle ghiandole sebacee ha una regolazione ormonale, prevalentemente androgenica: la produzione di sebo è elevata alla nascita; si riduce dopo il terzo mese di vita; ha un nuovo aumento nella pubertà; rimane costante nell'adulto; decresce nuovamente in età anziana.

Eziopatogenesi

Si ha la coesistenza di più **fattori eziologici**:

- **Predisposizione genetica** □ importante e amplificata dalla compresenza di entrambi i genitori affetti.
- **Iperproduzione di sebo associata a cheratinizzazione anomala del follicolo pilifero** □ come accade nella disidrosi con le ghiandole sudoripare, le ghiandole sebacee in questo caso producono più sebo con una cheratinizzazione anomala che ostruisce il follicolo pilifero, con conseguente ritenzione nella ghiandola del materiale prodotto. Si formano così i comedoni che sono cisti da ritenzione
- **Microrganismi** □ il sebo è protettivo verso gli agenti esterni ma può fare da substrato per alcuni microrganismi: *Pityrosporum ovale*, *S. Epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Demodex folliculorum*. Essi proliferano nel follicolo e sulla cute: la presenza sui batteri determina uno stimolo sul sistema immunitario e quindi una condizione infiammatoria, accentuata anche dal fatto che il sebo stesso, prodotto in quantità esagerate ha un effetto irritante.

- **Ormoni** □ in particolare gli androgeni che stimolano la produzione di sebo. Si ha una regressione del quadro con la riduzione degli ormoni.

Il **processo patogenetico** quindi prevede:

1. **Ipercheratinizzazione** del follicolo con ostruzione del lume.
2. **Iperproduzione sebo** □ per cui in condizioni di normali livelli ematici di androgeni si è supposta un'aumentata sensibilità della ghiandola sebacea agli androgeni o l'aumento della 5 alfa reduttasi.
3. **Colonizzazione** del dotto pilo-sebaceo e proliferazione batterica con **infiammazione** follicolare (per l'azione irritativa del sebo e per i batteri)

Sono elementi che poi si automantengono.

Presentazione clinica

Per l'acne volgare (la forma comune), l'esordio è in età puberale, la regressione in età adulta.

Non c'è predilezione di sesso, ma nel maschio le manifestazioni sono più severe.

Ciò che caratterizza l'acne dal punto di vista clinico è il **polimorfismo**, importante per la diagnosi differenziale, dovuto ad una compresenza di lesioni differenti espressione di stadi evolutivi diversi: sono infatti fenomeni che non compaiono mai tutti insieme ma avvengono in gettate successive.

Le manifestazioni sono:

- **seborrea**
- **comedoni**
- **pustole**
- **papule**
- **esiti cicatriziali** □ non costanti ma che dipendono dall'entità dell'infiammazione.

Comedoni □ volgarmente detti punti neri, sono papule con un'area centrale scura e rappresentano le ghiandole sebacee che producono eccesso di sebo che si ossida nella parte più esterna a contatto con l'aria formando il punto nero. Schiacciandoli la parte iniziale che esce è nera, poi giallastra.

Papule e pustole □ sono edematose ed infiltrate che si formano dal comedone quando c'è una reazione infiammatoria importante per il sebo stesso, con accumulo di materiale purulento.

Noduli □ si possono formare quando le reazioni infiammatorie sono particolarmente importanti. Se si ha una componente infiltrativa massiccia, le lesioni sono di dimensioni maggiori e più profonde. (ricorda che si differenzia dalla papula solo per criteri dimensionali e di approfondimento).

Ascessi □ diverso dalla pustola per la dimensione e la profondità della lesione.

Seni drenanti □ sono un quadro ancora peggiorativo e comunque raro, condizionato dalle caratteristiche del soggetto e dalla sua scarsa capacità di reazione alle infezioni batteriche.

Cicatrici □ maggiori sono aspetto infiammatorio e grado di profondità delle lesioni maggiore è la probabilità di esiti cicatriziali. Le cicatrici contribuiscono alla cronicizzazione della patologia, perché se intorno a un ascesso si forma del tessuto cicatriziale, la raccolta

rimane circoscritta e anche l'antibiotico arriva con difficoltà: la guarigione è quindi lenta ed è seguita spesso da recidive e ulteriore peggioramento.

Varianti cliniche

Le varianti dell'acne corrispondono a questo polimorfismo: la prevalenza di alcune lesioni rispetto ad altre correla con la gravità della lesione. Queste sfumature differenti condizionano anche il trattamento.

- **Acne comedonica** □ si hanno soprattutto i fenomeni di ipersecrezione e ipercheratosi dello sbocco della ghiandola. Si sviluppa soprattutto sul volto e le lesioni infiammatorie sono rare. Può essere utile una terapia che agisca sulla secrezione di sebo e sulla cheratosi del follicolo. Non è indicata comunque una terapia antibiotica sistemica.
- **Acne papulo-pustolosa** □ si ha una prevalenza di lesioni infiammatorie, quindi il meccanismo più coinvolto è quello della colonizzazione batterica. Le sedi maggiormente coinvolte sono volto, torace e dorso. Sono possibili esiti cicatriziali. Può essere utile un antibiotico sistemico per la componente infettiva importante
- **Acne conglobata** □ si ha una prevalenza della componente papulo-pustolosa con anche ascessi, cavità drenanti ed esiti cicatriziali. È prevalente nei maschi perché hanno maggiore presenza le ghiandole sebacee. Le sedi sono: torace, dorso (soprattutto), braccia, addome, natiche. (in generale l'acne nelle donne è più frequente a livello del volto)
- **Acne fulminan** □ è clinicamente simile alla precedente ma con una compromissione dello stato generale. È un quadro infiammatorio con esordio acuto, con lesioni suppurative tendenti all'ulcerazioni a cui si associano febbre, malessere, artralgie leucocitosi e aumento della VES.

Altri quadri

Acne da causa esogena o eruzioni acneiformi

Non si hanno i meccanismi patogenetici dell'acne di seborrea e ipercheratosi del follicoli ma c'è qualcosa di artificiale che crea ritenzione di sebo e scatenamento della flogosi e delle infezioni batteriche, caratteristiche dell'acne.

Sono di solito sostanze grasse e oleose che creano un'occlusione a livello cutaneo.

La diagnosi differenziale con l'acne volgare si fa con il dato anamnestico e per il fatto che in questi casi le lesioni sono monomorfe.

Alcune forme sono:

- Acne del culturista
- Acne professionale □ catrami e derivati del petrolio, soprattutto sulle cosce e avambraccia.
- Acne meccanica □ caschetto protettivo dei giocatori di football.
- Acne da contatto
- Acne da cosmetici
- Acne da brillantina
- Acne da olio e catrame
- Cloracne
- **Acne da farmaci** □ da steroidi: in parte per il veicolo grasso usato (la crema), in parte perché crea un'immunosoppressione localizzata che comporta infezioni in quelle regioni cutanee; iododerma e bromoderma.
- Acne tropicale □ per il clima caldo umido che idrata eccessivamente lo sbocco

duttale, con sedi soprattutto a tronco e glutei.

Acne infantum

compare nelle primissime fasi di vita ed è abbastanza frequente.

Sono lesioni microcomedoniche che compaiono con un meccanismo simile alla crosta latte. Si ha lo stimolo delle ghiandole sebacee da parte degli androgeni materni. C'è una regressione spontanea nel terzo mese. Non vi sono associazioni con la dermatite seborroica anche se le due patologie compaiono nelle stesse fasi della vita e sono legate allo stimolo androgenico.

Se l'acne è più tardiva, quindi con insorgenza dopo il terzo mese, o se non regredisce al terzo mese, va sospettata un'associazione con un'iperplasia surrenalica o con tumori endocrini virilizzanti.

Acne perimenopausale

Compare appena prima o dopo menopausa ed è associata ad ipertricosi.

È data da un iperandrogenismo relativo: gli androgeni sono uguali ma calano gli estrogeni, quindi il rapporto aumenta.

Terapia

Ci sono due tipi di problemi: l'ipersecrezione sebacea con l'ipercheratinizzazione del follicolo e l'infezione batterica. Vanno colpite una o entrambe le componenti. La scelta tra terapia sistemica o metabolica dipende dalla condizione. Giusto le forme papulo-pustolose e ascessuali comunque hanno una vera indicazione agli antibiotici sistemici.

Le strategie terapeutiche sono:

- **Terapia topica** □ in acne comedonica con benzoilperossido e isotretinoina che interferiscono sull'istogenesi del comedone.
- **Terapia antibiotica sistemica** □ in acne papulo-pustolosa. Le tetracicline a dosaggio basso per 3-4 mesi di terapia, sono le più utili. Sono tuttavia fotosensibilizzanti, quindi aumentano la probabilità di ustione, motivo per cui salvo condizioni particolarmente gravi, va utilizzata solo in inverno.
- **Terapia con isotretinoina sistemica** □ in acne nodulo-cistica di una certa gravità o in acne recidivante. Agisce sulla secrezione sebacea e sulla cheratinizzazione per il suo effetto antiproliferativo. È un farmaco epatotossico e teratogeno, effetto che si protrae anche per molti mesi dopo la terapia.

CONNETTIVITI

Si tratta di un gruppo di patologie caratterizzate da alterazioni del tessuto connettivo su base immunologica, con interessamento multidistrettuale, sia di organi viscerali sia della cute, con associata una sintomatologia sistemica con astenia, cefalea, febbre.

Alcune di esse, di cui tratteremo solo le prime tre, sono:

- Lupus Eritematoso
- Dermatomiosite
- Sclerosi sistemica
- Sindrome di Sjogren
- Mixed connective-tissue disease
- AR/RAA
- Poliarterite nodosa
- Fasciite eosinofila

Sono patologie rare, quella più frequente è il lupus con un'incidenza che varia a seconda delle aree geografiche da 2 a 6 casi per 100.000 abitanti per anno; dermatomiosite e sclerosi sistemica hanno un'incidenza 10 volte minore del lupus. (SSP 2-10/1.000.000; DM 1-5/1.000.000)

L'età mediana di insorgenza è in età giovanile per il lupus e le forme localizzate della sclerodermia, per la sclerosi sistemica invece la diagnosi è in una fascia di età più avanzata.

La dermatomiosite ha un andamento bimodale: i due picchi di diagnosi vengono fatte in età pediatrica e successivamente tra i 50 ed i 60 anni. Nell'adulto vi è una correlazione con le neoplasie, presentandosi talvolta come sindrome paraneoplastica, cosa che raramente accade nel bambino.

In genere, almeno per quanto riguarda l'aspetto cutaneo, le diagnosi nel sesso maschile sono più rare, ma hanno una presentazione più aggressiva che nel sesso femminile.

La patogenesi è legata a meccanismi di carattere immunitario di cui:

- LEDD: tipo IV
- LES (rene): tipo III
- LES (citopenia): tipo II
- SSP: tipo IV
- DM: tipo IV

Lupus eritematoso

Esistono tre varianti:

- **cronico cutaneo discoide** □ interessamento cutaneo, tende spontaneamente alla guarigione, immunità cellulo-mediata.

- **acuto sistemico** □ interessamento cutaneo esantematico, ma non sempre presente e comunque accessorio rispetto all'interessamento viscerale, coinvolgimento viscerale costante, anergia cellulomediata ed iperplasia umorale.
- **cutaneo subacuto** □ forma intermedia sia come aggressività delle manifestazioni, sia come evolutività. Molto correlato ai farmaci che agiscono in soggetti con una predisposizione genetica o con sistema immunitario particolarmente attivo.

Lupus eritematoso cronico cutaneo (LECC) o discoide (LED)

La denominazione in discoide è in relazione alla forma circoscritta sulla cute.

La triade caratteristica, le cui fasi si susseguono in serie in modi più o meno sfumati, comprende:

- **eritema**
- **ipercheratosi**
- **atrofia**

si ha inizialmente un quadro infiammatorio, che evolve poi in una situazione di iperproliferazione e quindi di atrofia successiva.

Le lesioni possono essere talvolta molto evidenti nelle prime fasi, con atrofia poco rappresentata o, viceversa, come accade sul cuoio capelluto, le prime due fasi sono sfumate, mentre l'esito atrofico risulta molto evidente.

Le sedi preferenziali di insorgenza sono quelle scoperte e cronicamente esposte alla luce solare e sono:

- naso
- guance
- padiglioni auricolari
- cuoio capelluto
- mani
- piedi.

Frequentemente l'esordio avviene dopo esposizione solare.

La clinica è caratteristica ma non così tipica.

Le lesioni, di forma ovalare e abbastanza circoscritte, si presentano come eritema violaceo con infiltrato infiammatorio che è percepibile anche palpatariamente come un ispessimento.

Istologicamente si osserva una vasodilatazione dei capillari, che dà ragione dell'eritema; un ispessimento dello strato corneo per l'ipercheratosi che interessa anche il follicolo pilifero (elemento patognomonico). Questo determina l'aspetto a chiodi di tappezziere: infatti la squama formatasi risulta molto difficile da staccare, ma una volta staccata, capovolgendola, si possono osservare come dei chiodini che vi rimangono attaccati.

Nella fase atrofica si può evidenziare anche un avvallamento della lesione e come in tutti gli esiti cicatriziali può presentare un'iper o ipopigmentazione o coesistenza dei due aspetti.

A livello del cuoio capelluto (20% dei casi), solitamente le lesioni vengono identificate già in fase atrofica, non perché le altre fasi non ci siano, ma perché, non accompagnandosi ad alopecia, di conseguenza la diagnosi sopraggiunge nelle fasi già avanzate.

In generale i differenti stadi della patologia possono coesistere

Diagnosi differenziale:

- **Lesioni precancerose**
- **Psoriasi** □ soprattutto nella fase ipercheratosica, ma nella psoriasi la squama è meno adesa e con caratteri differenti; le lesioni psoriasiche sono inoltre multiple.
- **Dermatite atopica** □ specialmente nei casi di cheilite e interessamento della mucosa buccale. Le lesioni da dermatite atopica non sono tuttavia così circoscritte, sono multiple, interessano soggetti giovani con storia di atopia.
- **Lichen** □ soprattutto per la localizzazione a livello del capillizio. È necessaria una diagnosi istologica perché si presentano in modo molto simile. Anche in questo caso l'alopecia è determinata dagli esiti cicatriziali.
- **Tinea capitis** □ le caratteristiche principali che determinano una diagnosi differenziale sono che:

le lesioni da tinea presentano capelli tronchi a livello del follicolo in un contesto desquamativo, mentre nel LECC durante la fase desquamativa non si ha ancora alopecia e quando il paziente va incontro ad alopecia è già nella fase atrofica senza squame;

le lesioni da tinea sono tondeggianti con anelli concentrici o comunque con contorni policiclici quando si fondono, mentre i contorni delle lesioni da LECC sono piuttosto irregolari;

il prurito nelle lesioni da tinea è molto più accentuato.

Ci sono anche altre varianti del LECC (che non trattiamo), quali:

- discoide localizzato
- discoide generalizzato
- ipertrofico/verrucoso
- tumido
- chilblain lupus
- profondo

Lupus eritematoso subacuto (LESA)

Forma a decorso clinico intermedio tra la puramente cutanea e quella in cui si ha coinvolgimento sistemico.

Si hanno tre varianti (non trattate dalla prof):

- variante papulo-squamosa (psoriasiforme)
- varietà anulare-policiclica
- varietà rare di cui pitiriasiforme, tipo TEN, eritrodermia esfoliativa
- sindrome di Rowell

Vi è una localizzazione preferenziale per le zone fotoesposte: viso e comunemente anche la parte superiore del tronco (coinvolto nell'80% dei casi) anche se non è esposta in modo così massivo come il viso. In generale l'estensione è maggiore.

Le lesioni sono più evolutive, con una maggiore componente eritematosa e minore ipercheratosi e atrofia. Nella fase più attiva hanno un aspetto florido, di colore rosso vivo,

con un alone eritematoso periferico e il centro più chiaro, con un infiltrato infiammatorio molto più importante che si estende anche più in profondità. Evolve poi verso esiti cicatriziali e atrofici con infossamento della cute per la maggiore perdita di sostanza.

Certamente le lesioni sono aggravate dalla fotoesposizione e da stress emotivi.

È riconosciuta una connessione molto forte con alcuni farmaci (FANS, aldactone, griseofulvina, penicillamina, ecc)

Diagnosi differenziale: con psoriasi e tinea, ma con un maggiore aspetto infiammatorio nel caso del LESA, rispetto alla componente desquamativa.

Lupus eritematoso sistemico (LES)

La patologia prevede un'evoluzione progressiva, con un coinvolgimento sistemico.

L'esordio è subdolo e il coinvolgimento cutaneo, non sempre presente, si evidenzia all'esordio nel 20-30% dei casi, nel 70-80% dei casi nelle fasi avanzate di malattia. Maggiore è il coinvolgimento globale, maggiore è la probabilità di coinvolgimento anche cutaneo.

Si riconoscono tre forme cutanee:

- eritema malare □ eritema a farfalla che si estende sul dorso del naso, sugli zigomi e sulla zona sottoorbitaria (a differenza del LECC in cui sono presenti chiazze non simmetriche)
- eritema maculo-papuloso
- bolloso

Nelle fasi acute eritema ed edema sono prevalenti, mentre nelle fasi croniche prevalgono i quadri di ipercheratosi.

C'è una maggiore tendenza all'ipercheratosi, con conseguenti maggiori sovrainfezioni.

Possono essere anche presenti chiazze cianematose su palmi delle mani, piante dei piedi, gomiti e ginocchia; sulle piante dei piedi nello specifico, l'aspetto ipercheratosico è maggiormente rappresentato con conseguenti minori esulcerazioni.

Altra manifestazione è l'orticaria vasculitica, di aspetto cianomatoso con evoluzione purpurea ad infiltrato granulocitico, ma senza infiltrato mastocitario, presente nell'orticaria classica.

Possono presenti lesioni nel cavo orale che si presentano come:

- lesioni purpuriche
- lesioni papulo-pustolose
- lesioni simil-aftose
- cheilite desquamativa

bolle e ulcerazioni nel cavo orale sono frequenti anche nel LECC, mentre sono molto rare nel LESA.

Tenere conto che lesioni abbastanza simili possono anche essere presenti nel Lichen e nelle infezioni da Herpes (ma più irregolari e con ulcere a stampo).

Un aspetto diagnostico importante è quello delle teleangectasie della zona periungueale. Queste rappresentano un aspetto caratterizzante delle connettiviti, soprattutto nelle forme sistemiche, anche in assenza di un coinvolgimento cutaneo. Si osserva una retrazione a

festone della cuticola con elementi purpurei nel perinichio. Alla capillaroscopia si osserva un aspetto a filo di rame tortuoso, con aree di deserto capillare.

Queste alterazioni aiutano ad etichettare la patologia come connettivopatie, ma senza permettere una diagnosi differenziale tra queste. La stessa capillaroscopia non è un esame diagnostico, ma evidenzia la progressione del quadro clinico.

Diagnosi di Lupus

Gli esami ematochimici utili per la diagnosi di lupus sono:

- VES
- Emocromo
- Immunoglobuline seriche
- Frazioni del complemento
- DIF (test della banda lupica su cute sana)
- Esame urine
- ANA
- Anti-DNA

Si possono avere inoltre anche positività alla VDRL e agli anticorpi antifosfolipidi.

Il titolo anticorpale è utile per monitorare la patologia.

Questi esami possono anche essere nella norma nelle forme esclusivamente cutanee.

Un altro esame utile è il lupus band test: si tratta di un esame eseguito su pezzo bioptico su cui viene eseguita un immunofluorescenza indiretta. Si hanno quadri differenti a seconda che si tratti di LESA o LES:

- **LECC** □ banda lupica su cute lesionata nel 90% dei casi, negativa sulla cute sana;
- **LESA** □ banda lupica con depositi di IgG, IgM e complemento su cute lesionale nel 60-85% dei casi; positiva su cute non lesionale nel 20-45% dei casi;
- **LES** □ banda lupica positiva su cute lesionale nel 60-100%; positiva su cute non lesionale nel 70-95%.

Dermatomiosite-Polimiosite

Malattia infiammatoria grave e cronica della cute e dei muscoli, con coinvolgimento del tessuto connettivo e vascolare e possibile interessamento sistemico classificata tra le connettivopatie autoimmuni.

Classificazione e quadri clinici

La classificazione prevede questa distinzione:

Dermatomiosite

Adulto:

- DM classica
DM classica isolata (infezioni virali, farmaci)

- DM classica associata a neoplasia
- DM classica nelle connettiviti misti
- DM clinicamente amiopatica
 - DM amiopatica
 - DM ipomiopatica

Giovane:

- DM classica (infezioni virali, farmaci)
- DM clinicamente amiopatica
 - DM amiopatica
 - DM ipomiopatica

Polimiosite

- PM isolata
- PM nelle connettiviti miste
- PM associata a neoplasia

Va tenuto presente che le forme amiopatiche, sono tali, magari perché non c'è stata ancora l'evoluzione in quella direzione.

La **forma paraneoplastica** è praticamente esclusiva dell'età adulta, peggiora la prognosi del tumore e risente in senso negativo della neoplasia, ovvero regredisce con il trattamento della neoplasia. Rappresenta il 5% delle dermatomiositi e il 3% delle polimiositi. È associata più frequentemente a neoplasie di: mammella, polmone, tratto gastroenterico, ovaio, utero, nasofaringe, prostata (solo perché sono i tumori in generale più frequenti).

La **forma classica** colpisce quasi esclusivamente le donne e i pochi uomini coinvolti accusano forme molto invalidanti. La maggiore incidenza è in età avanzata, dai 50 anni in poi.

L'esordio è quasi sempre al volto, inizialmente in modo non troppo specifico: si presenta come eritema di tonalità violacea, con un edema duro. La tipica localizzazione è appunto a volto e palpebre, anch'esse coinvolte anche dall'edema.

L'altra localizzazione tipica è il décolleté, anche in assenza di esposizione solare.

La fotoesposizione induce un edema marcato in tutto il volto, con maggiore interessamento a livello malare e periorbitale.

A volte sono presenti lesioni a livello di gomiti, ginocchia, pretrocantere, falangi e in sede periungueale (visibili con la capillaroscopia). Tipici sono anche le teleangectasie, le papule ipercheratosiche, la poichilodermia (aree con coesistenza di discromie, teleangectasie e atrofia), fotosensibilità. Le lesioni possono andare incontro ad evoluzione squamocrostosa. A livello delle mani si possono evidenziare delle papule di Gottron, con aspetto traslucido. Spesso presenti (e fortemente diagnostiche) multiple petecchie a livello del perinichio. Le manifestazioni muscolari coinvolgono la muscolatura striata. Quando si inizia la terapia immunosoppressiva, l'edema lillaceo è l'ultima manifestazione che scompare. Nelle forme inveterate, spesso in corrispondenza di gomiti, sede pretrocanterica, ecc, le lesioni possono andare incontro a degenerazione fibrotica, con possibile successiva deposizione di sali di calcio.

Si ha anche un coinvolgimento della componente muscolare, prevalente a livello dei muscoli del cingolo scapolare e pelvico: tipicamente il paziente riferisce fatica a fare le scale, a pettinarsi, a mettere i piatti nello scolapiatti.

Si ha anche un possibile coinvolgimento dei muscoli orofaringei, oculomotori e, nelle fasi avanzate, anche respiratori con evoluzione drammatica.

Si associano anche malessere generalizzato e astenia.

Diagnosi differenziale:

- **psoriasi** □ ma nella psoriasi il coinvolgimento è più disseminato, mentre nella DM si ha una forte simmetria.

Nei **bambini**, oltre ai sintomi cutanei, ci sono altri elementi caratterizzanti, quali: modificazione del carattere, affaticabilità, letargia, anche legati alla sintomatologia muscolare.

Diagnosi

Criteri diagnostici

- 1) miastenia simmetrica prossimale, evolvente
- 2) biopsia muscolare con segni di miopatia
- 3) aumento dei valori sierici degli enzimi muscolari
- 4) emg con quadro miositico
- 5) manifestazioni cutanee tipiche

La diagnosi è:

- **certa** se sono presenti 4 criteri
- **probabile** se sono presenti 3 criteri
- **possibile** se sono presenti 2 criteri.

Esami ematochimici alterati sono l'aumento di:

- CPK
- Aldolasi
- Creatininemia
- Creatinuria
- LDH

Sclerodermie

Sono un gruppo di patologie croniche del connettivo, a interessamento esclusivamente cutaneo od anche sistemico. Si distinguono:

- localizzata cutanea (morfea)
- sistemica progressiva

Patogenesi

è determinata da una deregolazione del sistema immunitario che determina la produzione di auto-Ab e citochine. Le citochine causano a loro volta un danno endoteliale e attivazione macrofagica, cui consegue successivamente l'attivazione fibroblastica che esita in rigidità degli organi, fibrosi vascolare e perivascolare e danni ischemici pluriorganici. Si associa anche atrofia.

Sclerodermia localizzata

Si distingue:

- **morfea:**
 - a placche
 - guttata
 - sottocutanea o profonda
 - nodulare o cheloidea
 - atrofoderma di Pasini-Pierini
 - bollosa e vescicolare
- **sclerodermia lineare:**
 - cranio-faciale
 - acrale
 - con artrite, miosie e difetto di crescita dell'osso
 - forma lineare meloreostotica
- **morfea generalizzata:**
 - pansclerotica
 - edematosa
 - con lichen sclerosus et atrophicans

La morfea è la forma più frequente e meno grave; la morfea generalizzata è caratterizzata da più lesioni con un interessamento della cute.

Morfea (a chiazze) □ si presenta come chiazze piccole o grandi anche diversi cm, più o meno numerose, anche se la forma più comune è unilesionale, spesso a livello del tronco. Una variante è quella guttata con lesioni millimetriche e numerosissime, con il coinvolgimento di estese aree cutanee. Esordisce come una lesione rossa, ma non vivida, edematosa, violacea, asimmetrica e persistente nel tempo. Caratteristica area fibrotica preceduta da una fase di eritema ed edema che precede la fibrosi.

Nelle fasi intermedie persiste l'anello violaceo detto lilliac ring (anello viola) con atrofia centrale che con il tempo scompare e diventa una chiazza completamente atrofica.

Con il passare del tempo (mesi) la lesione va incontro a progressiva atrofia, con assottigliamento della cute e sclerosi dei tessuti, divenendo così rigida e dura. Assume un colore giallastro (cerodermica) e, palpando la cute, si apprezza un atteggiamento fibrotico.

Con la lente si può notare la scomparsa dei fori di uscita dei peli, con riduzione degli annessi, comprese le ghiandole sudoripare (ipoidrosi).

I pazienti arrivano dopo tempo dall'esordio, dopo molte diagnosi sbagliate e con alle spalle tanti trattamenti topici.

Morfea generalizzata □ non è sistemica, coinvolge aree esclusivamente cutanee ma molto estese.

Sclerodermia lineare □ è anche detta morfea lineare. È caratterizzata da una lesione singola, con forma allungata, simile ad una cicatrice, per questo denominata "a colpo di sciabola".

Esordisce come una chiazza edematosa che diventa una sorta di nastrino fino all'esito cicatriziale.

È di natura benigna.

Vi è anche una forma segmentale con retrazione cicatriziale del sottocutaneo e atrofia progressiva dell'arto per un danno anche osteoscheletrico, con localizzazione circonferenziale.

Sclerosi sistemica progressiva

Uno dei primi fenomeni associati alla sclerosi sistemica progressiva è il fenomeno di Raynaud, che non è patognomonico dal momento che può anche presentarsi isolatamente, soprattutto nelle donne giovani, o associato ad altre patologie di origine immunologica, di cui soprattutto il lupus, meno la dermatomiosite.

Si tratta di un fenomeno dinamico, in cui si alternano vasodilatazione e vasospasmo e che interessa prevalentemente le porzioni acrali del corpo. Le sedi maggiormente coinvolte sono: mani e piedi, ma anche altre aree acrali quali padiglione auricolare, naso ecc in cui la temperatura è ridotta rispetto al resto del corpo. La manifestazione è provocabile mettendo le mani in acqua.

Si susseguono tre fasi:

1. **Ischemia dolorosa (cute bianca)** □ vasospasmo che determina uno sbiancamento della parte distale a cui si associano edema, parestesia e talvolta dolore.
2. **Cianosi locale (cute blu)** □ vasospasmo interessante anche i vasi venosi.
3. **Rivascolarizzazione (cute rossa)** □ determinante un rialimento della temperatura cutanea.

Permane come fenomeno dinamico anche per anni. Nella sclerosi sistemica tuttavia, questi episodi si susseguono con una frequenza sempre maggiore e durano anche di più, cosa che determina un danno ischemico permanente, con riduzione dell'apporto vascolare anche a livello cutaneo.

Si susseguono così a livello delle mani una serie di fenomeni:

1. **Assottigliamento** □ la cute diventa sempre più sottile e fragile, con la tendenza ad aderire ai piani profondi; nelle zone normalmente ipercheratosi essa si assottiglia e

progressivamente assume un aspetto traslucido, soprattutto a livello dei polpastrelli che tendono quasi a riflettere la luce.

2. **Irritazione cronica e infezioni** → i contatti, cui la cute è esposta, come detergenti, sfregamenti, essendosi per l'assottigliamento ridotti i meccanismi barriera, creano una condizione di irritazione cronica. Si formano quindi ragadi ed esulcerazioni che aprono la strada alle infezioni.
3. **Calcificazione** → l'evoluzione ulteriore è la calcificazione, con la formazione di noduli contenenti materiale amorfo con Sali di Ca, che si accompagnano ad un'inflammatione importante. I noduli tendono a portarsi dalla sede sottocutanea agli strati più superficiali, anche per l'assottigliamento della cute, fino ad aprirsi all'esterno, creando delle microulcerazioni. Le calcificazioni sono soprattutto a livello delle superfici articolari, cosa che determina anche una sintomatologia importante.
4. **Atrofia globale** → nella fase ancora successiva si ha anche atrofia globale di tutta la parte distale delle dita, con rimpicciolimento delle unghie e riassorbimento della struttura ossea.
5. **Necrosi** → nei casi avanzati si ha anche necrosi delle ultime falangi con tendenza spontanea all'amputazione; l'amputazione spesso viene eseguita chirurgicamente per la comparsa di infezioni anche molto resistenti agli antibiotici e per ridurre il dolore.

La ridotta elasticità determina anche una ridotta motilità delle dita che permangono in flessione, comportando una certa invalidità.

Un altro elemento è rappresentato dalle teleangectasie a scoppio, presenti sulle mani e sul viso, dove sono diagnostiche.

In generale per quanto riguarda la sclerosi sistemica il coinvolgimento cutaneo si ha in tre forme:

- **Sclerodattilia** → interessante solo le mani
- **Acrosclerosi** → interessamento delle estremità, ad evoluzione lenta, componente di deserto vascolare limitato e che non tende a progredire nel tempo. Quasi costantemente presente fenomeno di Raynaud associato a sclerodattilia, preceduta da edema delle dita, che porta a fibrosi e formazione di dita ad artiglio. Spesso è presente onicodistrofia. La mimica del volto si indurisce e il viso diventa quasi cereo ed amimico, per il coinvolgimento anche dei muscoli. Le rughe sono spianate. Vi è una tendenza a eritema e edema duro. Nelle fasi avanzate la bocca rimane semiaperta con la formazione di rughe a raggera intorno all'orifizio (ma si tratta di pieghe rigide).
- **CREST syndrome** → uguale alla precedente ma con altre patologie associate. Comprende:
 - calcificazioni**
 - fenomeno di Raynaud**
 - esofagite**
 - sclerodattilia**
 - teleangectasie**

questa forma si caratterizza per lungo intervallo di tempo fra esordio del fenomeno; di Raynaud e quello della sclerosi sistemica; sclerosi cutanea assente o limitata alle dita, volto, mani, avambraccia; sviluppo tardivo di ipertensione polmonare, calcificazioni, teleangiectasie. Presenta inoltre anticorpi anti centromero e megacapillari alla capillaroscopia.

- **Generalizzata** ☐ molto grave che interessa anche volto, tronco e arti.

Autoanticorpi

Ci sono due tipi di anticorpi anti-nucleo specifici per la SSc: un terzo relativamente specifico. Sono:

- **Ab anti-centromero** ☐ presenti nel 60-70% dei casi. Si associano ad una presentazione con minore gravità e maggiore sopravvivenza e prognosi più favorevole.
- **Ab anti-ScI70 (Anti-topoisomerasi)** ☐ presenti nel 20-60% dei casi. Si associa a fibrosi polmonare, con una prognosi severa.
- **Ab-antinucleolari** ☐ sono meno specifici dei precedenti. Sono:
 - anti-Th RNP (ISSc), complicazioni viscerali + severe
 - anti fibrillarina (dSSc), impegno cardiaco e polmonare
 - anti PM-Scl (miosite e crisi renali)
 - anti RNA polimerasi I, II (dSSc), impegno renale

Coinvolgimento sistemico

I due apparati maggiormente coinvolti sono apparato gastrointestinale e respiratorio.

Apparato gastrointestinale

la fisiopatologia prevede:

1. neuropatia
2. danno muscolare
3. fibrosi sostitutiva della parete

Esofago:

- ☐ Più colpito (nel 90% **esofago**)
- ☐ Riduzione tono del LES (asintomatica o pirosi retrosternale con rigurgiti acidi)
- ☐ ipomotilità dei 2/3 inferiori dell'esofago (disfagia bassa ai cibi solidi)
- ☐ esofagite peptica può evolvere a stenosi esofagea

Stomaco:

- ☐ Sensazione di sazietà precoce
- ☐ Dilatazione e atonia gastrica

Intestino tenue:

- ☐ 40% dei casi di SSc
- ☐ distensioni, crampi addominali, diarrea cronica o intermittente

- ☐ S. da malassorbimento (test allo xilosio e valutazione grassi fecali)
- ☐ proliferazione flora batterica intestinale (anemia macrocitica)
- ☐ ESAMI DIAGNOSTICI: Clisma del tenue o RX pasto baritato; esami colturali su materiale prelevato dal digiuno, test di assorbimento degli acidi biliari

Colon:

- ☐ Ipomotilità
- ☐ Asintomatico o stipsi o fenomeni pseudoostruttivi
- ☐ All'RX patognomonico il reperto dei diverticoli ad ampia base che solo raramente sono sede di perforazione o stasi fecale

Fegato:

- ☐ Non è interessato dalla SSc, ma è frequente l'overlap fra cirrosi biliare primitiva e SSc (spt lcSSc)

Apparato respiratorio

Raramente è la I insorgenza, ma è la più frequente causa di morte.

Le patologie sono:

- **Pneumopatia interstiziale** ☐ più marcata a livello dei campi polmonari inferiori (70% dei pz con SSc). Nelle prime fasi vi sono sia cellule mononucleate (linfociti e macrofagi), sia polimorfonucleate (neutri, eosin), successivamente domina la fibrosi. È caratterizzata da dispnea da sforzo (60% dei casi) e crepitii basali bilaterali da fibrosi interstiziale.
- **Ipertensione polmonare** ☐ Causata da vasculopatia delle arterie polmonari di piccolo e medio calibro, a livello delle quali si realizza un restringimento marcato del lume dovuto ad aumento di spessore della parete per accumulo di connettivo nell'intima e da ipertrofia della media. Presenta dispnea severa progressiva legata allo scompenso cardiaco destro. All'EO si ha una netta accentuazione del II tono, soffi sulla polmonare o da insufficienza tricuspide, ritmo di galoppo, dilatazione della giugulare, edemi declivi.

NEOPLASIE CUTANEE NON MELANOCITARIE

Epidemiologia

I tumori cutanei si distinguono in tumori cutanei non melanocitari (non melanoma skin cancer-NMSC) e melanomi. Dal punto di vista delle frequenze sono così suddivisi:

- 74% basocellulari
- 21% spinocellulari
- 5% melanomi

I carcinomi basocellulari e spinocellulari derivano entrambi dai cheratinociti, ma in stadi evolutivi differenti: i basaliomi dalle cellule dello strato basale e da quelle del follicolo pilifero; gli spinocellulari dai cheratinociti più differenziati dello strato spinoso.

Le percentuali sopra indicate per basaliomi e spinocellulari (rapporto di 3:1) valgono per gli immunocompetenti, mentre vi è un'inversione o comunque una variazione nella popolazione immunocompromessa. In particolare, nella popolazione nordica vi è una vera e propria inversione completa, in Italia invece la differenza non è così marcata.

Il melanoma è un tumore poco rappresentato come frequenza ma la cui prognosi è pessima. Non esiste ancora una diagnosi precoce e gli studi sono attualmente rivolti in questa direzione.

Vanno tenuti in considerazione anche altri tumori, non di origine epiteliale, poco frequenti ma comunque rilevanti. Questi possono avere:

- origine vascolare □ sarcoma di Kaposi;
- origine dal sottocutaneo □ fibromi, dermatofibrosarcomi, ecc;
- origine dagli annessi cutanei (tumori annessiali) □ tumori dalle ghiandole sebacee, dai bulbi piliferi, dalle ghiandole sudoripare. Essi sono molto simili clinicamente ai carcinomi spino e basocellulare, la diagnostica differenziale è più che altro istologica.

Si assiste ad un incremento sia nei maschi che nelle femmine dell'incidenza di queste neoplasie, ma complessivamente l'incidenza è maggiore nei maschi.

I tumori cutanei non melanoma sono frequenti in tutte le età e sono i più frequenti tumori sotto i 40 anni, fascia di età questa, in generale poco soggetta a patologie neoplastiche.

La mortalità è bassa: è quasi nulla per i basaliomi, o comunque legata alle complicanze; maggiore per gli spinocellulari poiché hanno potenziale metastatico sia a livello linfonodale sia viscerale, ma comunque minore rispetto al melanoma.

Fattori di rischio

Per molti aspetti i fattori di rischio sono comuni a quelli del melanoma, ma con alcune differenze.

I soggetti con una maggiore predisposizione allo sviluppo di questo tipo di neoplasie sono quelli con cute, occhi e capelli chiari, con difficoltà a abbronzarsi e che presentano lentiggini.

Esiste una classificazione delle tipologie di pelle fatta da Fitzpatrick, che distingue sei fototipi sulla base del colore della pelle, del colore degli occhi e della capacità di abbronzarsi senza ustioni: il primo fototipo corrisponde al soggetto con capelli rossi o biondi, occhi celesti, che non si abbronzano e facilmente si scotta; il sesto fototipo corrisponde invece al soggetto Nord Africano con occhi e capelli scuri.

Il rischio di tumore cutaneo è inversamente proporzionale al fototipo, indipendentemente dall'esposizione al sole. Al rischio oncologico legato al fototipo si aggiunge anche quello legato all'esposizione solare. Bisogna quindi tenere conto del rischio assoluto e relativo. La maggiore incidenza è in Australia perché è frequente il fototipo I e allo stesso tempo si ha anche un'esposizione solare massiccia. Nell'Europa del Nord, è sì frequente il fototipo I, ma l'esposizione scarsa al sole compensa il fattore di rischio intrinseco.

I maggiori fattori di rischio sono quindi:

- **radiazioni ultraviolette**
- **fotoaging** □ invecchiamento cutaneo accelerato ed amplificato dall'esposizione solare, con manifestazione precoce di fenomeni fisiologici in età avanzata.
- **radiazioni ionizzanti** □ attualmente poco rilevante come fattore di rischio, ma importante in passato quando gli apparecchi di radiodiagnostica e radioterapia utilizzavano dosi molto maggiori di radiazioni ed anche la protezione del personale addetto era meno controllata.
- **esposizione prolungata ad agenti chimici** quali arsenico, pesticidi, fibre di vetro, derivati del petrolio, catrami)
- **microtraumi, cicatrici, ulcere croniche** □ che spiegano l'insorgenza dei tumori anche in zone non fotoesposte.
- **genodermatosi** (xeroderma pigmentoso)
- **nevo sebaceo**

Ci sono due tipi di fotoesposizione: cumulativa ed intermittente.

- **Intermittente** □ legata a **ustioni solari**, classicamente da vacanza. Dosi massive di UV concentrate in tempi limitati. Predispongono all'insorgenza di **melanomi**.

Prevalgono nella popolazione giovane con dati anamnestici di ustioni. Le localizzazioni coprono zone molto più variegata e interessano zone dove il sole tendenzialmente non batte, come ad esempio il dorso.

- **Cumulativa** □ esposizione cronica legata prevalentemente ad esigenze professionali, hobby, sport. La dose di radiazioni giornaliera è bassa ma è elevata l'esposizione totale. È quindi prevalente negli anziani e nelle zone fotoesposte come viso, dorso delle mani, ecc. predispongono all'**invecchiamento cutaneo** e quindi all'insorgenza di **epiteliomi**.

Alcuni segni di **invecchiamento precoce** sono:

Cute romboidale □ evidente soprattutto nei maschi per i capelli corti e la nuca maggiormente esposta. È visibile un ispessimento della cute con perdita di elasticità con la formazione di righe che disegnano dei reticoli.

Teleangectasie □ tipicamente assenti nella regione del collo in cui il mento fa ombra.

Grani di miglio □ cisti sebacee causate da un inspessimento cutaneo che ingloba il sebo, legato a diverse condizioni.

Lentigo

La sola presenza di queste alterazioni predispone all'insorgenza di tumori, poiché indicative di esposizione solare eccessiva.

Il fotoaging è comunque un fattore prettamente estetico.

In alcuni casi si formano delle precancerose cutanee, le così dette **cheratosi attiniche**, anche se per molti sono già considerabili carcinomi in situ. Si stima che il rischio di evoluzione in neoplasia di una cheratosi attinica sia dell'1-10% in 10 anni. In realtà secondo alcuni tutte evolvono in tumore infiltrante ma evolvono così lentamente che, essendo tipiche della popolazione anziana, spesso non fanno in tempo a evolvere in tumore infiltrante. Il rischio è significativamente maggiore per la popolazione giovane.

Nelle fasi iniziali sono molto difficili da vedere: si presentano come aree rilevate con una desquamazione molto fine sulla superficie. Toccandole sono molto più apprezzabili e si presentano come aree di minore elasticità e desquamazione. C'è un grading per definirne la palpabilità: sono considerate G2 quando sono rilevate sulla superficie cutanea.

Evolve poi verso quadri francamente tumorali con aspetti ulcerativi e infiltrativi.

Sono spesso multiple proprio perché legate alla fotoesposizione.

Maggiore è il numero delle cheratosi maggiore è la probabilità che il soggetto sviluppi neoplasie. In particolare il rischio è significativamente più elevato per soggetti con più di 5 cheratosi attiniche.

Ci sono due patologie rare che rientrano tra i fattori predisponenti: lo xeroderma pigmentoso e l'epidermodisplasia verruciforme, patologie geniche a trasmissione AR.

- **Xeroderma pigmentoso** □ patologia rara con aree di maggiore prevalenza, soprattutto in Africa per la maggiore tendenza al matrimonio tra consanguinei.

È legata ad un difetto delle **endonucleasi**, enzimi atti al riparo del DNA, in seguito all'esposizione a radiazioni ultraviolette. Il difetto enzimatico determina un danno irreversibile al DNA, che ha come effetto immediato l'intolleranza alla luce, con sensazioni di dolore e disagio: già nelle prime settimane di vita, quindi, il bambino all'aperto piange e si agita. La cute si ustiona facilmente e la riparazione mancata determina un invecchiamento precoce. Si evidenziano quindi: macchie, scarsa elasticità, lentiggini, cheratosi seborroiche, cheratosi attiniche.

Si ha quindi anche uno sviluppo precoce di tumori melanocitari ed epiteliomi.

La prognosi è scadente sia per il rischio di disseminazione metastatica sia per le complicanze legate alla chirurgia. In passato, raramente sopravvivevano fino all'età adulta.

- **Epidermodisplasia verruciforme** □ difetto dell'**immunità cellulare** che aumenta il rischio di infezioni da HPV, che può causare trasformazione neoplastica. Non vi è un legame diretto con l'esposizione solare, ma quest'ultima determina una depressione del sistema immunitario che quindi a maggior ragione aumenta il

rischio di trasformazione neoplastica. Si evidenziano quindi sia lesioni legate solo all'iperproliferazione sia lesioni già con potenziale neoplastico.

Sedi

Gli epitelomi sono più frequenti nel maschio per questione di esposizione solare. La maggior parte delle professioni all'aperto sono appannaggio degli uomini, che, peraltro presentano tendenzialmente anche capelli più corti prima e calvizie poi. Inoltre anche il trucco sul viso delle donne, in parte scherma le radiazioni UV.

Le sedi maggiormente colpite dagli epitelomi sono:

- cuoio capelluto
- nuca
- volto con anche le orecchie
- collo
- tronco superiore
- dorso della mano
- avambraccio

Vi sono tuttavia delle differenze tra basaliomi e epitelomi: infatti i basaliomi insorgono quasi esclusivamente nelle aree centrali del volto (zona H del viso); gli spinocellulari coinvolgono invece oltre che la cute, di viso ma anche degli arti inferiori e dell'addome, anche le mucose. L'insorgenza su arti inferiori e mucose, più che all'esposizione solare, è legata ai traumatismi.

Clinica

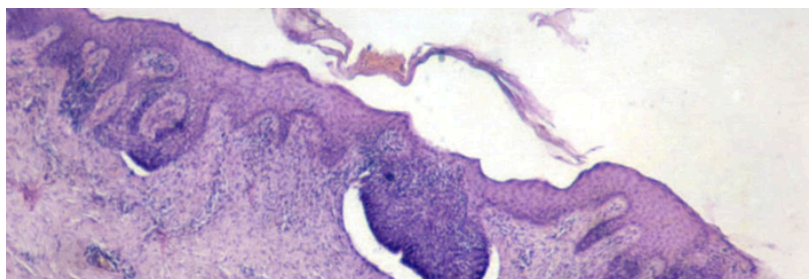
Carcinoma basocellulare

Si presenta tipicamente come un nodulo duro, con margini infiltranti, vasi e capillari dilatati, ulcerazioni, croste e sanguinamento.

Vi sono diverse varianti cliniche e fisiopatologiche:

- Nodulare
- Piano-superficiale
- Pagetoide
- Pigmentato
- Cistico
- Ulcus rodens
- Terebrante

Dal punto di vista istopatologico è caratterizzato



da cellule grandi con grande nucleo, con aspetto quindi molto colorato. Si sviluppano come isole di cellule basaloidi con delimitazione periferica di cellule a palizzata con, in centro, un agglomerato di cellule con le stesse caratteristiche. Questo dato microscopico, di isolette una staccata dall'altra e ben demarcate dal tessuto circostante, non si evidenzia invece nella clinica, apparendo queste lesioni come un tutt'uno, senza soluzioni di continuo all'interno.

- **Nodulare** □ è la variante più frequente, proprio di età adulta-anziana. Si tratta di noduli duri che presentano come aspetto caratteristico la presenza di vasi. Essendo infiltranti sono anche poco dissociabili dai piani profondi. Sono ben differenziabili da altre lesioni benigne, come cisti sebacee ed altre che sono invece piuttosto molli e poco adesi per l'assenza di una componente stromale ben rappresentata, presente invece in questo caso.

Quando i noduli presentano carattere ulcerativo, sanguinano e si infettano. Si crea così una breccia che non si riepitelizza.

Essendo queste lesioni tipicamente sul viso, non sono poche anche le difficoltà ricostruttive. Alla sede sfavorevole si aggiunge anche il fatto che siano pazienti spesso anziani, con comorbidità, che fanno frequentemente uso di anticoagulanti.

- **Pagetoide** □ variante rara con aspetto chiazza o placca più o meno infiltrata. Va in diagnosi differenziale con la psoriasi o con un eczema. Altro elemento confondente, oltre all'aspetto, è anche la sede, prevalentemente sul dorso. Pur essendo la clinica molto differente rispetto alle altre varianti, è invece molto simile dal punto di vista istopatologico.
- **Piano-superficiale** □ detto per il suo aspetto Morfea like. Si presenta infatti come una chiazza bianca atrofica con aspetti cicatriziali.

È una forma molto insidiosa perché difficile da circoscrivere: non è facile infatti definirne i margini. Sono pazienti spesso soggetti a recidive perché il trattamento non riesce ad essere radicale. Viene utilizzata la tecnica Mohs.

- **Pigmentata** □ va in diagnosi differenziale con il melanoma nodulare.
- **Terebrante e ulcus rodens** □ sono lesioni che presentano una tendenza alla distruzione progressiva per l'invasione dei piani profondi. Sono praticamente le uniche varianti di carcinoma basocellulare gravate da una certa mortalità. La mortalità è tendenzialmente legata alle sovrainfezioni.

Si tratta di lesioni, magari con un'estensione superficiale non eccessiva, ma che giungono in profondità: i basaliomi infatti raramente metastatizzano ma sono localmente invasivi.

Carcinoma spinocellulare

Si presenta come un nodulo duro, ulcerato e crostoso, con crescita relativamente veloce e con margini poco definiti che sfumano nel tessuto circostante. La maggiore tendenza all'ulcerazione comporta anche più rischi infettivi.

Si distinguono come varietà cliniche:

- Nodulo ulcerativo
- A sede cutaneo-mucosa
- Superficiale
- Vegetante

Anche dal punto di vista istopatologico, presenta caratteristiche di aggressività maggiore rispetto al carcinoma basocellulare: infatti mentre il BCC presenta isole di cellule ben delimitate dal tessuto circostante, lo SCC presenta cellule con aspetti di irregolarità maggiore, sia in termini di dimensioni, sia in termini di cromia del nucleo, ed è caratterizzato quindi da una massa di maggiori dimensioni e cellularità con marcata tendenza all'invasione. Si evidenziano tralci di cellule tumorali all'interno dell'epidermide.

Si tratta di un tumore rapidamente evolutivo, motivo per cui già alla diagnosi sono spesso di grosse dimensioni, ed estremamente destruenti.

La varietà a sede cutaneo-mucosa è caratteristica. Il tumore insorge tipicamente nella zona di passaggio tra questi due differenti tessuti. Sono zone soggette a traumatismi, a cui si aggiungono come fattori favorenti anche il fumo e le infezioni da HPV.

Le zone mucose sono maggiormente soggette a metastatizzare e ad accrescersi, poiché molto ben vascolarizzate: sono infatti tumori molto ben vascolarizzati.

In particolare una sede frequente di insorgenza è il tratto tra labbro superiore e mucosa nasale con perdita di sostanza e successiva sovrainfezione (motivo per cui si presentano frequentemente coperti da croste giallastre, tipiche dell'impetiginizzazione): tra tutti i carcinomi squamocellulari, sono quelli a maggiore rischio di metastasi. Le metastasi riguardano in particolare inizialmente i linfonodi loco-regionali, di cui soprattutto i sottomandibolari ed i laterocervicali, successivamente vi è anche un interessamento viscerale (spesso al polmone).

In generale, è importante la diagnosi precoce. Il problema risiede soprattutto nella diagnosi differenziale.

Nel caso della localizzazione a livello del labbro superiore alcune ipotesi di diagnosi differenziale sono:

- **Herpes** □ presenta però lesioni a grappolo, con esulcerazioni policicliche, con tendenza alla riepitelizzazione.
- **Penfigo** □ presenta però lesioni evolutive e soprattutto nella fase acuta si assiste a un'insorgenza eruttiva in più sedi corporee. Si ha quindi la compresenza di lesioni a stadi evolutivi differenti, alcune in regressione, altre floride.
- **Sifilide** □ ha come caratteristiche comuni il fatto di essere unica, superficiale e poco dolente, ma anche in questo caso mi aspetto una riepitelizzazione. In anamnesi si ha anche il sifiloma primario.
- **Lichen**

Riassumendo si possono escludere le patologie infettive, perché queste tendono alla risoluzione spontanea, ed anche quelle autoimmuni perché hanno un'evoluzione molto più rapida.

In ogni caso è possibile iniziare una terapia ex adjuvantibus e valutare poi la risposta a distanza di qualche tempo.

Oltre alla sede a livello labiale, un altro fattore che aumenta rischio di metastasi è l'insorgenza del tumore su ulcere o cicatrici, più che altro poiché in questo caso la diagnosi avviene più tardivamente, poiché non viene immediatamente riconosciuto.

Ci sono però degli aspetti suggestivi per differenziare il tumore da una comune ulcera su base vascolare:

- **Margini** □ nel caso del carcinoma i margini si presentano più infiltranti e rilevati e meno riepitelizzati (tenere anche conto che le ulcere arteriose sono a stampo e hanno margini più regolari, mentre quelle venose hanno margini più frastagliati).
- **Fondo** □ sono presenti vegetazioni esuberanti nel caso del carcinoma ed è più regolare nell'ulcera.
- **Sede** □ le ulcere su base vascolare si formano in zone di scarso apporto ematico, quindi se si ha un'ulcera ad esempio sotto il ginocchio, con il piede che si presenta in normali condizioni di circolo, significa che la genesi non può essere vascolare.

In ogni caso la diagnosi è biotica. Il prelievo deve essere eseguito nella zona a cavallo tra il tessuto sano e malato.

Prognosi

Riassumendo le caratteristiche di entrambi i tumori bisogna ricordare

Basocellulare

- la malignità è esclusivamente locale
- la prognosi è generalmente favorevole
- le recidive locali si hanno tra l'1 e il 10% dei casi
- sono rarissime le metastasi a distanza.

Spinocellulare

- La crescita è infiltrante e destrutturante
- Il rischio di metastatizzazione è pari al 10% ed in particolare quando l'insorgenza è su:
 - cicatrice (37,9%)
 - labbro (13,7%)
 - orecchio estero (8,8%)
- la sopravvivenza a 10 anni è:
 - <20% in caso di metastasi linfonodali
 - <10% per metastasi viscerali.

La prognosi peggiora anche in base ad alcuni fattori, quali:

- **Dimensione** □ per il BCC se maggiore di 5 cm; e per il SCC se maggiore di 2 cm (proprio per la differenza di tempi di crescita, per cui il BCC raggiunge quelle dimensioni in un lasso di tempo lungo)
- **Profondità** □ il SCC se maggiore di 2 cm

- **Sede** □ per il BCC se su naso o orecchio; per SCC se su labbra, orecchio, radiodermi, ulcere, cicatrici.
- **Difetto immunitario** □ sia per l'evoluzione del tumore sia per le recidive
- **Lesioni ricorrenti** □ lo stesso paziente sviluppi più neoplasie.

Terapia

Opzioni terapeutiche:

- 1- Chirurgia
- 2- Chirurgia di Mohs
- 3- Terapia fotodinamica
- 4- Radioterapia
- 5- Chemioterapia topica
- 6- Chemioterapia sistemica

La scelta del tipo di trattamento tiene conto di:

- Sede e tipo di neoplasia
- Numero di lesioni da trattare
- Coinvolgimento sistemico
- Età del paziente
- Condizioni cliniche generali del paziente

1) Chirurgia

È la terapia di prima scelta, con un tasso di efficacia del 95% per i basocellulari e del 92% per gli spinocellulari, a patto che sia garantito un margine di 4mm.

Spesso nel basocellulare l'estensione in profondità è a protuberanze, motivo per cui è fondamentale mantenere adeguati margini di resezione.

Il margine tuttavia è un problema, perché sono tumori spesso localizzati sul volto e che quindi possono determinare esiti estetici importanti. Inoltre se vi è un coinvolgimento ad es. oculare, risulta ancora più complicato ottenere una resezione completa.

La chirurgia è efficace anche per recidive (nel 83% -77%) con rapporto costo-beneficio buono e con il vantaggio di consentire una diagnosi istopatologica certa.

2) Chirurgia di Mohs

Tecnica complessa sia per l'apprendimento dell'operatore che per il tempo richiesto per la sua esecuzione. Ha indicazioni per le sedi difficili o per neoplasie con un alto rischio di recidiva.

Consiste in una rimozione di sezioni seriate del tumore, che vengono mappate, congelate, colorate ed esaminate al microscopio.

Si esegue un primo taglio con l'asportazione dell'area più evidente del tumore, il cui pezzo operatorio viene poi inviato in anatomia patologica.

A questo punto residua una breccia chirurgica che viene progressivamente sezionata sul fondo (asportazione a "fette"). I margini di resezione, periferici e profondi, sono segnati con

inchiostro in modo che l'anatomopatologo ci dica se l'escissione è stata completa.

Se così non fosse, si procede con ulteriori tagli chirurgici che riguardano però solo l'area indicata eventualmente dal patologo come ancora infiltrata dalla neoplasia.

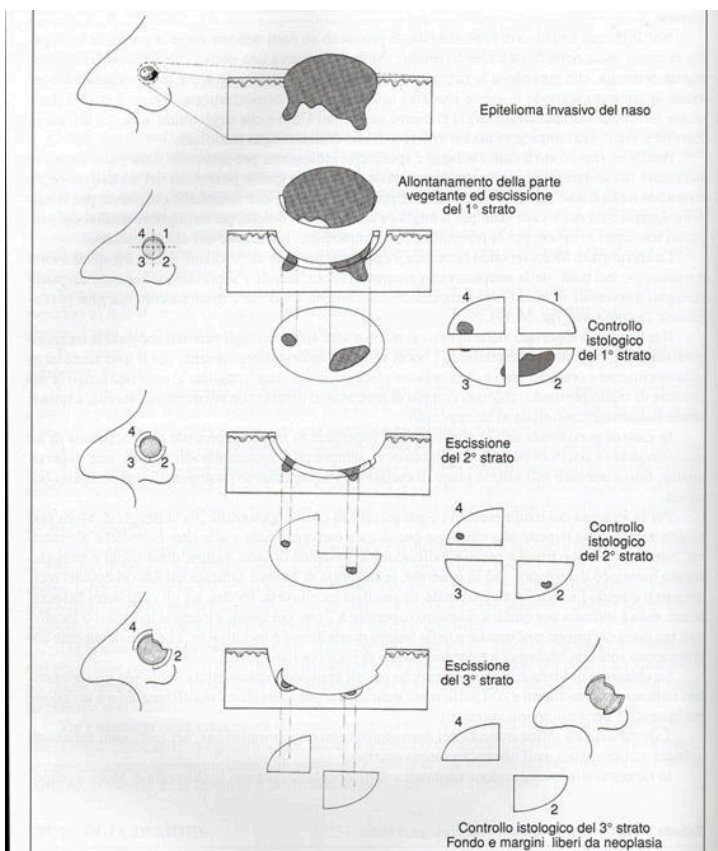
Si continua in questo modo finché i margini non risulteranno perfettamente liberi (di solito sono richiesti 2/3 tagli almeno).

E' una tecnica vantaggiosa sia in termini di radicalità chirurgica che in termini di ricostruzione estetica.

È indicata soprattutto nei tumori più difficili, di grosse dimensioni (> 2 cm) o con pattern istopatologici aggressivi (es. sclerodermiformi), o in caso di recidive e di sedi difficili (labbra, palpebre).

In alcuni casi si esegue la "Mohs in differita", cioè si lascia la ferita chirurgica aperta e si manda il pz a casa.

Nel frattempo, l'anatomopatologo fa le sue valutazioni e solo successivamente si richiama il paziente per operarlo una seconda volta. Il problema è che una ferita aperta rappresenta un facile accesso per le infezioni e inoltre se passa troppo tempo dalla prima operazione, si rischia di perdere i punti di repere marcati con l'inchiostro.



3) Curettage e termocoagulazione

Tecniche molto più semplici, con indicazione per lesioni superficiali. Si basa su un'asportazione della lesione per grattamento o bruciatura, con successiva guarigione per seconda

intenzione. Si esegue di solito in pz molto anziani o pz difficili da operare.

Non adatto a tumori a elevato rischio di recidiva o di grosse dimensioni.

Rischio di recidiva maggiore per neoplasie di naso, labbra, regione periorale.

4) Criochirurgia

Congelamento della lesione con azoto liquido (T° a -50°). Tessuto distrutto dal raffreddamento che causa una necrosi importante con formazione di bolle e croste e successiva guarigione per seconda intenzione. Non si deve fare se ho dei dubbi sulla diagnosi. Da eseguire in caso di lesioni molto piccole. Guarigione nel 93-96% dei casi.

5) Radioterapia

È molto efficace (90%-95%) soprattutto in pazienti anziani o debilitati.

Non indicata per pazienti < 50 anni per la comparsa di radiodermite che è fattore predisponente per K.

Controindicata per lesioni a gambe, piedi, mani o genitali.

Possibili alopecia, prurito, depigmentazione, atrofia, teleangectasie.

Più costosa della chirurgia tradizionale anche perché si deve fare in diverse sedute.

6) **Chemioterapia topica/intralesionale**

Si usano:

- Fluorouracile topico
- IFN intralesionale (attualmente sostituito dall'Imiquimod)
- Imiquimod- Resiquimod con effetto di stimolazione dell'IFN. Applicare 5 gg a settimana con 2 giorni di pausa per evitare che causi infiammazione. Tuttavia richiede una buona compliance da parte del paziente e spesso si tratta di pazienti anziani.
- MTX
- Bleomicina

7) **Elettrochemioterapia**

Tecnica recente, con moltissime applicazioni, di cui:

- MTS cutanee del melanoma
- trattamento dei tumori solidi con K spinocellulari non operabili.

Si basa su un apparecchio con aghi infissi nelle lesioni da trattare, che emette degli impulsi in grado di determinare la formazione di pori attraverso la membrana cellulare. Tali fori, facilitano l'ingresso di farmaci all'interno della cellula neoplastica.

Quindi viene iniettato un citostatico (di solito Bleomicina) in infusione, per mezz'ora di tempo, successivamente si procede con la stimolazione elettrica.

L'ECT incrementa la disponibilità e la citotossicità di farmaci che in condizioni standard non passerebbero facilmente la membrana plasmatica e aumenta efficacia del farmaco locale riducendo gli effetti sistemici (es. pz con IRC).

È però molto dolorosa e quindi necessita di sedazione del paziente.

8) **Fotodinamica**

Si basa sulla citotossicità delle radiazioni UV, che viene amplificata con fotoattivi per distruggere la lesione tumorale.

Si usano dei fotosensibilizzanti (acido 5-aminolevulinico (ALA) e metil esteri dell'ALA) che vengono applicati come crema sulla lesione tumorale. Si aspetta 2-3h e poi si sottopone il pz agli UV per circa un quarto d'ora.

Le aree trattate diventano eritematose e crostose, successivamente guarigione senza esiti cicatriziali. Efficacia è tra 92 e 97%, con recidiva al 22% dopo 5 anni.

Raccomandata in basaliomi superficiali a basso rischio.

Miglior opzione per basaliomi nodulari qualora vi sia controindicazione chirurgica.

9) **Ingenolo Bemutato**

Grande novità è un prodotto di sintesi, derivante dalla pianta Euphorbia peplus che viene usata per verruche in Australia. Sembra che funzioni anche sugli epitelomi.

L'effetto sulle cellule tumorali è di citolisi diretta e immunomediato con attivazione della risposta immunitaria.

L' applicazione è semplice perché è per uso topico, e richiede pochi giorni consecutivi di trattamento, quindi c'è maggiore compliance da parte del pz.

Nell'arco di una settimana compaiono effetti collaterali importanti con eritema, macerazione e desquamazione, ma nel giro di 1-4 mesi c'è una completa regressione di epitelomi e di cheratosi attiniche trattate.

Trattamento del K basocellulare avanzato o metastatico

Nei casi non candidabili all'intervento chirurgico perché troppo avanzati, o in condizioni già metastatiche, ci sono soluzioni alternative.

Per questi pazienti, molto recentemente è stato messo in commercio **Vismodegib**, inibitore del pathway di Hedgehog, uno dei fattori responsabili della proliferazione cellulare nel K basocellulare. Tale pathway è implicato in meccanismi di sviluppo embrionale, ma nell'adulto è inibito (rimane attivo solo nel bulbo pilifero e nelle papille linguali). E' espresso nella maggior parte dei K basocellulare.

Il meccanismo d'azione del Vismodegib, è quello di bloccare il recettore della via di Hh con conseguente inibizione della proliferazione cellulare. Ha effetti collaterali scarsi perché agisce solo dove Hh è attivo con un meccanismo estremamente selettivo.

I pazienti trattati possono accusare:

- ageusia con conseguente astensione dal cibo e deperimento
- perdita dei capelli
- crampi muscolari anche così violenti da costringere alla sospensione del farmaco.

Nonostante ciò ha dato risultati molto promettenti.

I soggetti affetti da NMSC hanno un rischio del 30% di sviluppare una seconda neoplasia cutanea entro 5 anni dalla prima diagnosi.

Rischio elevato e inversione del rapporto tra BCC e SCC per pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive (portatori di trapianto di organo solido).

Maggior rischio di sviluppare neoplasie cutanee in pazienti con fototipi particolari (cute chiara, occhi e capelli chiari) □ importanza di follow-up personalizzati ed eventuale trattamento precoce delle lesioni sospette.

Prevenzione

Primaria

Riduce l'incidenza del tumore rimuovendone le cause (ricaduta in 20-30 aa).

- 1- Educazione sanitaria della popolazione e del singolo paziente (fattori di rischio, fotoprotezione, autoesame della cute, visita dermatologica periodica).
- 2- Campagne informative tramite mass-media.

Secondaria

Riduce la mortalità per tumore e i costi sanitari tramite la diagnosi precoce.

- 1- Formazione specifica
- 2- Identificazione del fototipo e EO cutaneo
- 3- Dati anamnestici rilevanti (esposizione solare intensa, attività lavorativa all'aperto, familiarità, storia di neoplasie cutanee, immunosoppressione).

REAZIONI AVVERSE CUTANEE DA FARMACI

Si tratta di alterazioni morfologiche e funzionali della cute, delle mucose e/o degli annessi, non volute e inattese, causate dalla somministrazione di farmaci alle dosi abitualmente impiegate.

Epidemiologia

Sono molto frequenti con una prevalenza del 2-3% fino al 14% negli ospedalizzati; 0,6-2,7% dei pazienti ambulatoriali. Questi valori sottolineano come l'insorgenza di reazione avverse sia quindi direttamente proporzionale al tempo di esposizione e alla quantità di farmaci assunti.

L'incidenza aumenta inoltre con l'età, perché naturalmente nei pazienti anziani, la quantità di farmaci assunta è maggiore e maggiore è la probabilità di aver instaurato meccanismi allergici.

La maggior parte di esse sono di lieve entità e solo in una piccola percentuale di casi tali reazioni costituiscono un evento pericoloso per la vita.

Eziologia

Uno dei problemi maggiori è l'identificazione dell'agente patogenetico.

L'**imputabilità** di un farmaco si basa su:

- tempo di insorgenza dell'evento avverso
- reazione conosciuta per quel farmaco
- candidati eziologici alternativi
- esito dopo la sospensione (dechallenge)
- esito dopo la risomministrazione (rechallenge) con anche peggioramento

Qualunque farmaco può essere responsabile di una reazione allergica, nessuno è a rischio zero.

L'altro problema è che i quadri sono tantissimi, ma nessuno è specifico di un determinato farmaco. Non ci sono strumenti per dire quale farmaco sia associabile alla manifestazione allergica, se non la sospensione e risomministrazione per valutare gli effetti. La maggior parte tuttavia assume farmaci non sospendibili.

Molti pazienti sono in politerapia quindi un criterio per identificare l'agente causale è quello probabilistico: ad esempio l'allopurinolo è spesso responsabile.

Anche il tempo di assunzione è importante. Perché ci sia una manifestazione allergica, il soggetto deve essere già entrato in contatto con quel farmaco, ma il tempo è variabile: l'assunzione di induzione dell'ipersensibilità può risalire anche a dieci anni prima oppure ci può essere un'assunzione cronica che, a un certo punto, ha determinato la comparsa della manifestazione

Alcuni **fattori di rischio** per l'insorgenza di reazioni avverse sono:

- Alterazioni del sistema immunitario
- Predisposizione genetica (difetti di detossificazione del farmaco)
- Trattamenti ripetuti o prolungati con farmaci di natura proteica o cross-reagenti con altri farmaci già responsabili di una reazione di ipersensibilità
- Atopia

Comunque in generale i trattamenti ripetuti e l'esposizione continua sono determinanti.

Patogenesi

Le reazioni sono immuno-mediate e i meccanismi alla base sono:

da IgE □ orticaria, angioedema, shock anafilattico

da anticorpi citolesivi □ porpora trombotica trombocitopenica

da immunocomplessi □ vasculite, esantemi, eritema polimorfo, orticaria

cellulo-mediata □ eczematiformi, fotodermatosi, eritrodermie, lichenoidi, eritema fisso, sindrome di Lyell.

Presentazione clinica

Le possibili manifestazioni sono:

Reazioni esantematiche

Orticaria / angioedema

Eritema fisso da farmaci

Sindrome di Stevens-Johnson, LYELL o TEN (Necrolisi epidermica tossica),

AGEP (Pustolosi esantematica acuta generalizzata)

Fotosensibilità

Eritema multiforme

Vasculiti

Eritema nodoso

Eruzioni lichenoidi

Eruzioni acneiformi

Alopecie

	Orticaria	Esantemi	Foto-Indotte	Eritema fisso	TEN
FANS	X	X	X	X	X
Penicilline/cefalosporine	X	X			X
Sulfamidici	X	X	x	X	X
MdC iodati	X				
Anestetici	X				
Anti-convulsivanti		X		x	X
Allopurinolo		x			X
Tetracicline			x	X	
Furosemide			x		
Chinolonici			x		
Fenotiazine			x		

Eruzioni esantematiche

È la forma più comune e colpisce prevalentemente la fascia adulta.

Si presenta come eruzioni tipo rush morbilliformi, scarlattiniformi, roseoliformi, simili a quelli causati da malattie virali.

Nei pazienti già sensibilizzati, la manifestazione cutanea compare dopo due-tre giorni dalla somministrazione del farmaco, oppure dopo almeno tre settimane se si tratta della prima esposizione.

Esordisce anche con febbre e intenso **prurito** (il prurito è un criterio per la diagnosi differenziale con gli esantemi).

Le lesioni sono di tipo maculo-papuloso di colore rosso brillante, tendenti alla confluenza. Talvolta si presentano come lesioni a bersaglio, simili a quelle dell'eritema multiforme.

La distribuzione è simmetrica e si distribuisce inizialmente al tronco, per poi estendersi alle radici degli arti. La confluenza inizia a livello del tronco e poi agli arti.

Gli arti inferiori il colore è rosso più acceso-violaceo, per la stasi, soprattutto nelle zone di appoggio; si evidenzia una differenza di colore anche tra le regioni anteriori e posteriori, soprattutto nei pazienti allettati.

In altri casi ci possono essere anche delle bolle. Sono indice di infiammazione importante: sono esito di una vasodilatazione con fuoriuscita violenta di fluidi dal circolo che infiltrano la cute con spongiosi ed edema cutaneo.

In altri casi si hanno anche dei quadri con aspetti emorragici, tipici degli arti inferiori, frequenti in pazienti che fanno uso di antiaggreganti e anticoagulanti.

Si riscontra eosinofilia periferica.

Può costituire l'esordio di una reazione grave come la TEN o la SJS.

Uno dei problemi è la diagnosi differenziale con gli esantemi virali: spesso il paziente si presenta con faringiti e altro e non è facile capire quale sia il meccanismo eziopatogenetico alla base (se il farmaco o il virus).

Un'altra forma esantematica è la **pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)** si tratta di un'eruzione esantematica pustolosa con piccole pustole non follicolari che compaiono su cute eritematosa e edematosa, con esordio acuto che si associa a febbre e

leucocitosi neutrofila.

Eritema multiforme o polimorfo

Colpisce prevalentemente pazienti giovani di sesso maschile.

Viene definito minor quando si ha il coinvolgimento esclusivamente cutaneo; major quando si ha il coinvolgimento cutaneo e mucoso.

Può essere farmacoindotto (prevalentemente major), ma insorge più frequentemente in concomitanza di un'infezione erpetica (eritema polimorfo minor).

I farmaci più frequentemente associati sono: Sulfamidici, fenitoina, barbiturici, fenilbutazone, penicillina, allopurinolo.

Le lesioni cutanee hanno aspetto a bersaglio o ad iride e sono costituite da una maculopapula centrata da una vescico-bolla di colorito rosso pallido (tonde con un alone periferico più accentuato ed evidente e la parte centrale edematosa o a bolla). Di solito sono molto pruriginose.

La distribuzione è bilaterale e simmetrica, preferenzialmente al palmo delle mani, alle piante dei piedi e agli avambracci.

Possono essere presenti anche lesioni al cavo orale che si presentano come erosioni ricoperte da depositi di fibrina

Sindrome di Stevens-Johnson

Si tratta di un'ulteriore evoluzione del major, ma in forma più estesa, sempre coinvolgente cute e mucose. Il confine tra le tre forme (minor major e Stevens-Johnson) è labile, inizia in un modo e sfuma poi nelle altre forme.

Anche in questo caso esiste una forma farmacoindotta ed una indotta da agenti virali, quali Herpes Simplex e Mycoplasma Pneumoniae, ma non sono forme clinicamente distinguibili.

La patogenesi è legata ad una reazione citotossica cellulo-mediata nei confronti di cellule dell'epidermide. La degenerazione dei cheratinociti può essere dovuta al TNF alfa rilasciato dai linfociti T citotossici o da altre citochine.

Insorge dopo 1-3 settimane dall'assunzione del farmaco ed esordisce con febbre (assente nelle forme di eritema polimorfo minor e major), dolore e bruciore.

A livello cutaneo sono presenti lesioni a bersaglio "atipiche", macule purpuriche, eritema diffuso. Successivamente compaiono bolle con distacco epidermico non superiore al 10% della superficie corporea. Il tronco ed il volto sono maggiormente colpiti.

Nel 90% dei pazienti è presente un coinvolgimento delle mucose con comparsa di erosioni molto dolorose, con conseguente difficoltà di alimentazione.

Necrosi epidermica tossica o Sindrome di Lyell (TEN)

È legata a estensione della sindrome di Stevens-Johnson oltre il 30% della superficie cutanea, di gravità maggiore.

L'estensione degli scollamenti dermo-epidermici definisce le tre forme:

- SJS < 10%
- Forme intermedie > 10% e < 30%
- TEN > 30%

È più frequente nel sesso femminile.

L'estensione dello scollamento cutaneo è superiore al 30% e talora arriva al 100% (l'estensione a dorso e tronco è già il 40%).

L'esordio è acuto e in 24 ore si ha un'estensione massiva delle lesioni con comparsa degli altri sintomi. È caratterizzato da febbre elevata e sintomi di tipo influenzale, successivamente compare il rash cutaneo che dal volto e dalla parte superiore del tronco

si estende a tutto l'ambito cutaneo.

Sono lesioni a bersaglio, macule purpuriche, bolle a cupola flaccida, scollamento dell'epidermide a tutto spessore a lembi.

Il coinvolgimento delle mucose è sempre presente: orofaringe, congiuntiva, genitali.

Sono presenti, dato il coinvolgimento esteso anche alterazioni sistemiche: l'epidermide è completamente scollata dal derma e il liquido si accumula nelle aree declivi. Si ha una grave perdita proteica.

La mortalità è legata a problemi circolatori ed a sovrainfezioni.

Anche l'uso di cortisone è dubbio perchè aumenta il rischio di infezioni.

Sono pazienti che vanno gestiti in sterilità.

C'è uno score per identificare i fattori prognostici sfavorevoli che sono:

- età > 40 anni
- neoplasia associata
- tachicardia > 120
- erosioni > 10 %
- urea > 10 mmol/l
- glicemia > 14 mmol/l
- bicarbonati < 20 mmol/l

Vasculiti

Si presenta come una porpora palpabile di colore più cianomatoso, localizzata prevalentemente agli arti inferiori per la maggiore stasi. Vi può essere anche orticaria con bolle emorragiche, noduli e necrosi a carico delle lesioni con formazioni di escare incassate, molto adese, che lasciano un'ulcera profonda se asportate.

Si associano anche emorragie a livello gastrointestinale e renale.

Eritema fisso da farmaci

E' una reazione avversa a farmaci introdotti per os che recidiva dopo l'assunzione del farmaco responsabile sempre nelle stesse sedi cutanee.

I farmaci più coinvolti sono: fenoltaleina, antimicrobici, antinfiammatori, barbiturici, contraccettivi orali, chinino (compreso quello presente nell'acqua tonica), coloranti.

Compare da 30 minuti a 8 ore dopo l'assunzione di un farmaco in soggetti sensibilizzati.

La lesione è una macula ben delimitata, da pochi mm ad alcuni cm di diametro, di forma ovale e allungata, di colore rosso spento, che tende a divenire edematosa. Su tale lesione può svilupparsi una bolla e quindi un'erosione.

Il colorito è inizialmente eritematoso, poi violaceo e residua un'iperpigmentazione alla guarigione.

Si tratta di lesioni singole o multiple.

Le sedi maggiormente coinvolte sono le aree genitali, il volto (nelle regioni periorale e periorbitale) e può interessare le mucose.

La risoluzione è spontanea alla sospensione del farmaco.

È la reazione a farmaci più benigna e asintomatica. Spesso rimane misconosciuta.

Reazione fototossica

sono causate da farmaci sistemici e peggiorati da luce.

tre tipi di lesioni :

- eritema immediato, talora associato a vescicole e bolle) o orticaria
- lesioni a tipo ustione solare (entro 72 ore dall'esposizione), ma sproporzionale rispetto al grado di esposizione.
- iperpigmentazione melanica ritardata.

Alcuni farmaci quali psoralenici, demetilclortetraciclina e benoxapofene, possono indurre onicolisi

Tali manifestazioni si localizzano solo nelle aree fotoesposte.

L'assorbimento dei fotoni induce la formazione di un fotoprodotto che si lega alle macromolecole tessutali per formare un antigene in grado di scatenare una reazione immune (ipersensibilità ritardata).

Lo spettro d'azione è quello degli UVA.

Esiste una predisposizione individuale.

I farmaci implicati sono: fenotiazine, benzocaina, neomicina, derivati cumarinici.

Inizialmente la reazione rimane limitata alle aree fotoesposte, ma tende poi successivamente ad estendersi alle aree adiacenti.

Le lesioni sono simil-eczematose o lichenoidi e sono associate a prurito intenso.

La sospensione del farmaco induce un notevole miglioramento.

Esempi di questa reazione sono: l'eritema flagellato da bleomicina; la comparsa di bolle su mani e piedi per il sunitinib; l'eritrodisestesia palmo-plantare da doxorubicina.

Eruzione acneiformi

Indotte da:

- Corticosteroidi
- ACTH
- Androgeni
- Vitamine del complesso B (B12)
- Isoniazide
- Contraccettivi orali
- Alogeni

CENNI DI DERMATOLOGIA PEDIATRICA

L'età pediatrica inizia in epoca prenatale e giunge fino ai 18 anni.

Si intende per:

- **Neonato** □ dalla nascita al 30° giorno di vita.
- **Prima infanzia** □ dal 30° giorni ai due anni
- **Seconda infanzia** □ dai due anni ai sei anni
- **Terza infanzia** □ dai sei anni ai dodici anni (pubertà).

Alla nascita la cute è ricoperta da **vernice caseosa** (bianco-giallastra, prodotta dalle ghiandole sebacee per proteggere la cute dalla macerazione da parte del liquido amniotico), che, quando lavata via, evidenzia l'**eritrocianosi** del neonato (per instabilità cutanea vasomotoria della circolazione superficiale).

Successivamente compare una desquamazione lamellare che si completa in 10 giorni.

La cute è più sottile di quella dell'adulto e ricoperta da una peluria quasi trasparente, poco pigmentata.

L'omeostasi della cute del neonato è diversa dall'adulto: la TEWEL è maggiore nel neonato cosa che spiega la più frequente disidratazione.

I fattori che aumentano la TEWEL sono:

- **Prematurità**
- **Temperatura ambientale maggiore**

- **Fototerapia nei bambini con ittero neonatale.**
- **Malattie dermatologiche**

Anche le **ghiandole** sono differenti rispetto a quelle dell'adulto:

- **Ghiandole sebacee** □ fino al 3° mese: influenza degli ormoni androgeni materni (seborrea, dermatite seborroica, acne infantum), poi riposo funzionale sino alla pubertà. Patologia a carico di queste ghiandole in questa fase sono acne neonatorum e dermatite seborroica.
- **Ghiandole sudoripare** □ eccrine: iniziano a produrre secreto verso il 3-4° giorno (viso, sede palmare); apocrine: poco funzionanti nel neonato.

La cute inoltre viene rapidamente colonizzata da streptococchi e bacilli Gr- e candida albicans.

Dermatosi transitorie del neonato

Ipo-ipermelanosi transitorie

Ipopigmentazione generalizzata: frequente nel neonato asiatico e africano.

Iperpigmentazioni: Melanosi epidermica transitoria si osserva alle estremità delle falangi, genitali, cavi ascellari, areole mammarie, soprattutto nei neonati con pelle scura. Regression spontanea.

Macchie mongoliche (melanosi dermiche: melanociti dermici, di forma fusata, aspetto clinico blastro): soprattutto in sede lombare, in neonati asiatici e africani. Talora può persistere nel tempo.

Callosità da suzione

Può essere presente anche alla nascita con piccole bolle alle dita o avambraccio (suzione in utero).

Nel lattante la callosità delle labbra regredisce dopo i primi mesi (area mediana del labbro superiore).

Milia

Papule puntiformi biancastre, di consistenza dura, localizzate al volto (naso, mento, guance, capillizio).

Frequenti (25-40% dei neonati).

Possono essere presenti anche nell'adulto.

Sono cisti da ritenzione di materiale corneo per occlusione e ritenzione dell'orifizio pilare.

Si ha risoluzione spontanea in sei mesi-1 anno. Si tolgono pungendoli solo per questioni estetiche (nell'adulto).

Miliaria

Miliaria cristallina (Sudamina), la più frequente; Miliaria rubra (meno frequente, eritematosa).

Presenza di vescicole puntiformi, a contenuto sieroso limpido, su cute non eritematosa.

Più frequente al volto (fronte, cuoio capelluto), collo, pieghe cutanee, dorso.

Dovute ad ostruzione del dotto eccrino per elevata temperatura.

Eritema tossico del neonato

Frequente nei neonati a termine, compare al 2°-3° giorno di vita (sino a 2 settimane).
Eziologia sconosciuta.

Caratterizzata dalla comparsa di papule puntiformi edematose e papulo-pustole su base eritematosa, disposte in maniera diffusa e simmetrica a tronco, volto ed estremità.
Risparmio delle sedi palmo-plantari.

Si associa ad eosinofilia periferica. All'esame istologico: pustola subcornea follicolare, con accumulo di eosinofili.

Prognosi benigna, risoluzione spontanea o eventualmente con somministrazione di ossido di zinco.

Il neonato è in completo benessere.

Diagnosi differenziale

- **Dermatite seborroica** □ che presenta però delle squame giallastre.
- **Scabbia** □ per l'esacerbazione tipicamente notturna del prurito.

Dermatosi in età pediatrica

Dermatite atopica

Si tratta di una dermatosi infiammatoria geneticamente determinata.

Si inserisce in un quadro di atopia, ovvero un modulo reattivo costituzionale, spesso familiare, caratterizzato da iper-reattività a livello cutaneo (d. atopica) e delle mucose bronchiali, congiuntivali, enteriche (asma, oculo-rinite, enterite).

Insorge dopo 4-6 mesi, con il momento dello svezzamento ma non vi sono connessioni.

L'andamento è cronico-recidivante.

La genesi è multifattoriale.

I **fattori causali** sono:

- genetici (familiarità, AD)
- immunologici (aumento di IgE, riduzione di IgA di barriera)
- farmacologici (> attività fosfodiesterasica nei leucociti, ♂ eosinofili)

I **fattori modulanti** sono:

- alimentari (alimenti liberatori di istamina)
- ambientali (polvere, temperatura ambientale, umidità, detergenti, tessuti –lana-)
- microbiologici (St. aureus)
- psicologici

Le fasi cliniche della D. atopica

- del neonato/lattante: 4 mesi-2 anni
- del bambino: dai 2 sino ai 10-12 anni
- dell'adolescente/adulto

L'80% delle malattie insorte nell'epoca neonatale si concludono entro i 2 anni.

Si distinguono due momenti della dermatite atopica:

- **Forma acuta-essudativa** □ infiammazione, **vescicolazione per spongiosi** con essudazione
- **Forma cronica** □ secca, con chiazze desquamanti, con possibile lichenificazione

La sintomatologia è caratterizzata da prurito con esacerbazione notturna. Tenere conto che è un andamento del sintomo presente anche nella scabbia (diagnosi differenziale).

Le più frequenti **localizzazioni** sono:

- **neonato** □ (fino a 2 anni): viso (guance, fronte, mento -con risparmio delle sedi periorali e periorali-), superfici estensorie degli arti
- **bambino** □ pieghe flessorie (antecubitali, poplitee), pieghe del collo

Criteri diagnostici

Criteri maggiori (sempre presenti):

- Prurito
- Iperreattività cute e mucose
- Xerosi cutanea
- Topografia tipiche delle lesioni cutanee
- Anamnesi personale e familiare positiva per atopìa

Criteri minori (minore frequenza):

- Eczema cronico-ricidivante mani e piedi
- Segni oculari (plica di Dennie-Morgan, pigmentazione sottorbitaria, blefarite)
- Aumento IgE sieriche
- Intolleranza alimentare
- Dermatite periorale/cheilite
- Pityriasis alba (faciei et corporis)
- Cheratosi follicolare
- Suscettibilità alle infezioni cutanee (batteriche, micotiche, virali)

Eruzione Varicelliforme di Kaposi (Eczema herpeticum)

Sovrainfezione di lesioni cutanee di dermatite atopica (ustioni, eczemi) da parte di HSV-1. Sintomi generali: febbre, linfadenopatia, malessere generale.

Le lesioni cutanee vanno spesso incontro ad impetiginizzazione.

Terapia: antivirale sistemico, antibiotici sistemici e topici, antisettici.

Diagnosi differenziale □ varicella, Herpes zoster, impetigo bollosa, malattie bollose autoimmuni

Diagnosi differenziale della dermatite atopica

- **Dermatite seborroica**
- **Cheilite irritativa** □ data dalla macerazione per il tic di inumidirsi le labbra o per il ciuccio.
- **Pityriasi rosea di Gibert** □ patologia che sembra avere un'origine virale che si manifesta come chiazze eritemato-squamose. Sono lesioni tipicamente rosee con una chiazza madre e poi altri elementi piccoli e multipli al tronco. Spesso queste lesioni secondarie sono ad albero di natale (?). si tratta di una patologia benigna che vede una risoluzione in 12-16 settimane. A differenza della dermatite atopica non è pruriginosa.
- **Orticaria papulosa** □ condizione di ipersensibilità, detta strufolo, per cui il bambino ha prurito, si gratta ed escoria le lesioni rendendole più irritate e rappresentate.
- **Dermatite irritativa dell'area del pannolino** □ è più frequente negli atopici. Coinvolgimento delle aree convesse, risparmio delle pieghe. Sono presenti escoriazioni con formazioni di granulomi ed aree erose. È necessario aumentare il cambio del pannolino.
- **Psoriasi** □ le pieghe non sono risparmiate e le lesioni assumono un aspetto lucido.
- **Candidosi** □ determinata, insieme con anche altre sovrainfezioni batteriche dal contatto con le feci. Ha come elemento tipico la presenza di lesioni satelliti puntiformi con essudato maleodorante e ragadi a livello delle pieghe.

Lesioni bollose del bambino

Possono essere determinate:

- **Da causa esterna meccanica o chimica** □ bolle da suzione, da elettrodi, da aspirazione, da ustione.
- **Da infezione** □ impetigine, SSSS
- **Da genodermatosi** □ eritrodermia ittiosiforme bollosa, epidermolisi bollose ereditarie, aplasia cutis congenita.
- **Da malattie bollose autoimmuni** □ lupus bolloso, dermatite erpetiforme, dermatite a IgA lineari, pemfigo, pemfigoide, dermatosi bollosa cronica dell'infanzia.
- **Da altre cause** □ mastocitosi bollosa, acrodermatite enteropatica.

Epidermolisi stafilococcica acuta (SSSS)

Si verifica nei bambini minori di 5 anni.

È potenzialmente letale per sepsi ed alterazioni elettrolitiche, per la tendenza alla disidratazione.

È causata da stafilococchi coagulasi positivi tipo II, gruppo 55 e 71.

Le tossine da questi prodotte (ET-A ed ET-B) stimolano l'attivazione di linfociti T e la liberazione di IL-2 e TNF, che determinano il clivaggio a livello dello strato granuloso. Si tratta di bolle effimere in quanto intraepidermiche.

Diagnosi differenziale □ epidermiolisi bollose ereditarie.

Dermatite erpetiforme di Duhring-Brog

La prevalenza è di 10 – 39 casi per 100.000 abitanti; l'incidenza è di 0.9 – 2.6 nuovi casi/100.000 ab. /anno. Il rapporto M/F 1:2. È descritta sia nell'adulto che nel bambino.

Il decorso è cronico-recidivante. Nel 70% dei casi si accompagna a enteropatia digiunale glutine-sensibile. Tuttavia non tutti i celiaci ne sono affetti. La prognosi è benigna.

Eziologia

- Aplotipi HLA I (A1 e B8): 60-87% dei pazienti
- Aplotipi HLA II (DR3 e DQW2): 100% e 95% dei pazienti

Nel 10% dei familiari sono presenti DE o malattia celiaca.

La malattia celiaca condivide con la DE gli stessi aplotipi.

Si ha un probabile condizionamento della disregolazione immunologica da parte dell'assetto genetico, con danno della mucosa digiunale.

Patogenesi

Sono presenti anticorpi circolanti (IgA) anti-endomisio (diretti contro transglutaminasi tissutale 2) che determinano l'attivazione del complemento, con conseguente chemiotassi dei neutrofili.

Gli anticorpi correlati all'evoluzione della malattia e all'interessamento digiunale sono:

- anti-reticolina: IgG, 10-17% dei pazienti, correlati a grado di interessamento digiunale e a ingestione di glutine.
- anti-gliadina: IgG e IgA, 60-80% dei pazienti.
- anti-endomisio: IgA 70% dei pazienti, assenti se dieta priva di glutine. Titolo correlato non alla gravità e all'estensione dell'interessamento digiunale.

Clinica

Si tratta di lesioni eritemato-pomfoidi, a cui si associano prurito e bruciore in aree cutanee circoscritte di cui soprattutto ginocchia ed anche gomiti, cingolo scapolare, capillizio, glutei. Sono presenti elementi vescicolosi, tendenti al raggruppamento, con eccezionali microbolle.

L'eruzione vescicolo-bollosa è scatenata dalla somministrazione per os di ioduro di potassio (cosa che ovviamente non si fa) e si ha una risposta isomorfa al patch test con ioduro di potassio.

Anatomia patologica

Sono presenti microascessi di granulociti neutrofili e fibrina all'apice delle papille dermiche.

L'epidermide è indenne. Sono anche presenti rari eosinofili e linfociti, con modesto edema del derma.

All'immunofluorescenza si evidenzia un deposito granulare di IgA localizzato alla sommità delle papille dermiche. Nel 20% dei casi si associa il deposito granulare di IgM. È rarissimo il deposito contemporaneo di IgA e IgG.

I depositi granulari di IgA si trovano sotto la lamina densa.

Sono state formulate 3 differenti ipotesi:

1. Anticorpi IgA diretti contro antigene non ancora identificato.
2. Anticorpi anti IgA diretti contro antigeni del glutine cross-reattivi con la cute.
3. Complessi immuni IgA "intrappolati" nella cute tramite la presenza di gliadina.

Terapia

- **Diaminodifenilsulfone** □ dose iniziale: 25-50 mg/die, da aumentare progressivamente fino a 100-200 mg/die. È possibile la sospensione dopo 2-3 anni di RC delle lesioni cutanee.

L'effetto terapeutico è correlato alla specifica attività sui neutrofili:

inibizione della chemiotassi, della mieloperossidasi e di altri enzimi lisosomiali e di prodotti intermedi tossici dell'O₂

soppressione della produzione di glicoproteine deputate all'interazione tra GN e cellule endoteliali (integrine CD11a, CD11b, CD11c)

- **sulfonamidi** □ nei casi di intolleranza al dapsone
- **sulfapiridina**
- **sulfametosipiridazina**
- **tetraciclina e nicotinamide**

La **dieta priva di glutine** determina la risoluzione delle manifestazioni cliniche cutanee (anche se dopo molti mesi); se la dieta viene proseguita per anni può eliminare il deposito di IgA a livello delle papille dermiche.

Diagnosi differenziale

- **Dermatite atopica**
- **Scabbia** □ in cui ci possono anche essere lesioni papulose.
- **Orticaria papulosa** □ in cui ci sono anche delle vescicole.

Anomalie vascolari

Gruppo eterogeneo di patologie dell'apparato circolatorio caratterizzate da alterazioni morfo-strutturali e/o funzionali di varia natura, gravità ed estensione.

Possono interessare ogni tipo di vaso ematico e/o linfatico, di qualunque calibro e distretto anatomico.

Si manifestano in età pediatrica o giovanile.

Sono patologie invalidanti con ripercussioni funzionali, estetiche e psicologiche.

Eziologia □ alterazione dello sviluppo embrionale, su base genetica o multifattoriale.

Si distinguono:

- **Tumori vascolari** (patologie neoproduttive) con incidenza 4-10%
- **Malformazioni vascolari** (alterazioni disembrionogenetiche) con incidenza 1,2%

La nuova classificazione prevede questa distinzione:

Tab. 4 Classificazione ISSVA (2014)
ANOMALIE VASCOLARI
Tumori vascolari
Benigni
Localmente aggressivi o borderline
Maligni
Malformazioni vascolari semplici
Malformazioni capillari
Malformazioni linfatiche
Malformazioni venose
Malformazioni artero-venose
Fistole artero-venose
Malformazioni vascolari combinate
Malformazioni capillaro-venose
Malformazioni capillaro-linfatiche
Malformazioni linfatico-venose
Malformazioni capillaro-artero-venose
Malformazioni capillaro-linfatico-artero-venose
Altre combinazioni
Malformazioni dei vasi maggiori
Malformazioni vascolari associate ad altre anomalie congenite

La classificazione dei tumori vascolari invece prevede questa classificazione:

1. Tumori vascolari benigni:

- Emangiomi infantili
- Emangiomi congeniti
 - Rapidamente involutivi (RICH)*
 - Non involutivi (NICH)
 - Parzialmente involutivi (PICH)
- Tufted angioma*
- Altri (ad es. emangioma capillare lobulare**)

2. Tumori vascolari localmente aggressivi o borderline

- Emangioendotelioma kaposiforme*
- Altri (ad es. sarcoma di kaposi)

3. Tumori vascolari maligni

- Angiosarcoma
- Altri

* Questi tumori si possono associare al fenomeno di Kasabach-Merritt (sequestro di piastrine)

** Altrimenti detto granuloma piogenico

Emangioma infantile

Ha una prevalenza 3-10% ed è più frequente nei neonati prematuri, di sesso femminile, razza caucasica.

I fattori di rischio sono età avanzata della madre, placenta previa e pre-eclampsia.

L'eziopatogenesi è sconosciuta (multifattoriale).

Si ha una proliferazione clonale di cellule endoteliali (ipossia, embolizzazione placentare, mutazione somatica).

Si può localizzare in qualsiasi parte del corpo, soprattutto testa-collo, al di sopra delle prominente ossee.

La storia naturale prevede tre fasi:

1. **Fase proliferativa** (0-1 anno): generalmente l'accrescimento si completa nei primi 6 mesi
2. **Fase di involuzione** (1-5 anni): lesione più morbida e di colorito più chiaro, con **progressiva riduzione del volume**
3. **Fase involuta** (5-10 anni): regressione completa, talvolta con esiti cicatriziali (maggiore per gli emangiomi superficiali)

Terapia

Necessaria nel 10-15% dei casi, nei casi di limitazione funzionale (ostruzione vie aeree, funzione visiva, nutrizione, uditiva) o di ulcerazioni, a rischio di esiti cicatriziali permanenti.

L'approccio terapeutico è di tipo medico, chirurgico, laser o con scleroterapia.

- Per **via sistemica** sono utilizzati:
propranololo
cortisone
interferone
- Per **via topica** sono usati:
propranololo
timololo
- Per **via intralesionale** sono usati:
cortisonici.

Propranololo: soluzione orale, 1-3 mg/kg/die per 6 mesi, azione vasocostrittrice, inibizione di VEGF. Effetti collaterali: bradicardia, ipotensione, ipoglicemia. Dati gli effetti collaterali viene somministrato in regime di day hospital.

Steroidi orali (prednisone 2-3 mg/kg/die per 1-2 mesi): blocco della fase proliferativa, meno attivi nell'indurre regressione. Meccanismo: inibizione di VEGF

Granuloma piogenico (emangioma capillare lobulare)

Neoformazione vascolare costituita da un nodulo esofitico a rapida insorgenza (post-traumatica) su volto, collo e arti, talvolta anche a livello gengivale. Più frequente in età pediatrica.

Facile sanguinamento in seguito a traumatismo minimo, talvolta circondato da orletto periferico.

Terapia □ asportazione, elettrocoagulazione.