

DERMATOLOGIA

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

Quest'opera è stata rilasciata sotto la licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale-Non opere derivate 2.5 Italia. Per leggere una copia della licenza visita il sito web <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/it/> o spedisce una lettera a Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California, 94105, USA.

CAP I FISILOGIA DELLA PELLE E LESIONI ELEMENTARI DELLA CUTE

FISILOGIA DELLA PELLE

Le alterazioni della pelle hanno un riflesso internistico: questo vale soprattutto per le dermatopatie paraneoplastiche, e la pelle ha un valore diagnostico spesso sottovalutato dalla medicina tradizionale.

Alcuni esempi sono la **morfea a chiazze dell'addome** → tumore ovarico, l'**eritema nodoso** → sarcoidosi, e le lesioni elementari associate ai tumori del rene.

Estensione pelle: 1,5-2 m²

Peso (pelle e derma, no sottocute): 5-6 Kg (12-14 con il grasso sottocutaneo)

Superficie dell'epidermide distesa: 50 m²

pH: 5,7-6,5 (sempre acido)

Funzioni:

- Funzioni omeostatiche simili al rene, come regolazione degli elettroliti (sodio e potassio), dell'uremia, riassorbimento di acqua (funzioni **emuntorie** della pelle)
- Funzioni omeotermiche, con il letto capillare variabile (vedi oltre)
- Funzioni protettive ed antisettiche, con il sistema linfatico, il sistema delle APC follicolari dendritiche, e la secrezioni di acidi grassi a 11C batteriostatici
- Funzioni sensoriali (percezioni tattili, termiche, vibratorie)
- Funzione di contenimento dei tessuti molli

I rapporti di superficie fra le varie aree cutanee cambiano durante la vita: nel bambino la testa occupa il 10% della superficie, mentre nell'adulto solo il 3%. L'inverso avviene per gli arti, che nell'adulto arrivano ad occupare ognuno il 4,5% di superficie cutanea, per un totale del 18%.

Questo ha una grande importanza nella prognosi e trattamento delle **ustioni**: esse risultano fatali se non trattate quando la superficie interessata è al di sopra del 20%. Se quindi abbiamo una estesa ustione agli arti di un adulto, potremo avere un interessamento molto grave, cosa che invece non avviene con gli arti del bambino.

Struttura dell'epidermide

La superficie esterna della pelle è organizzata in **losanghe**, che sono solchi intersecati, fisiologici detti anche **dermatoglifi**. Essi servono ad aumentare l'elasticità della pelle, e sono maggiormente presenti nelle aree di maggior movimento (palmo delle mani).

Nel fondo delle losanghe si aprono le ghiandole sudoripare, che si dividono in due tipi, apocrine ed eccrine, che sono caratterizzate da una modalità di secrezione diversa, e da una diversa innervazione. Inoltre si trovano lì vicino i follicoli piliferi, che in associazione con le ghiandole sebacee formano la cosiddetta unità **pilosebacea**. I peli aumentano notevolmente la sensibilità della cute agli stimoli tattili, soprattutto gli spostamenti d'aria. Questo assume una particolare importanza nei ciechi.

Il sebo assieme ai sali e all'acqua presente sulla pelle forma una membrana (membrana di **Ziakal**) che impedisce la crescita di germi patogeni.

La presenza di impronte digitali in aree di maggiore attrito aumentano la presa, sfruttando un meccanismo a ventosa che si crea dato che nel fondo delle losanghe ci sono numerose ghiandole sudoripare, che aderiscono agli oggetti con cui le dita entrano in contatto. La diminuzione delle ghiandole nel vecchio è una causa della diminuzione della presa.

Un'altra struttura superficiale è formata dalle linee di **Langhans**, che sono regioni di cute di maggior resistenza, dove possibile effettuare incisioni chirurgiche provocando una minore diastasi dei lembi cutanei. Queste linee non devono essere confuse con le smagliature cutanee, che sono invece rotture delle fibre elastiche che compongono il derma. Fra il derma e l'epidermide non vi è una linea di divisione netta, ma un passaggio ondulato nel quale il derma si approfonda nell'epidermide con le regioni chiamate **papille dermiche**.

L'epidermide è composta da quattro strati principali:

• **Strato corneo**: si trovano in questo strato cellule che, dopo un processo maturativo che avviene negli stati sottostanti, hanno perduto quasi tutto il citoplasma e sono costituite quasi interamente di cheratina. La cheratina

si accumula in granuli blu, contenenti sostanze che ne aumentano la produzione, che avviene massimamente nello strato granuloso. Ad eccezione delle mani e dei piedi, in ogni parte del corpo questo strato è diviso in una parte desquamativa, superficiale, e una parte stabile, più profonda. La parte superficiale è responsabile della forfora.

•**Strato granuloso**: prende il nome dalla presenza di cellule ricche in granuli contenenti cheratina e i suoi precursori.

•**Strato di Prikle**: zona intermedia dove le cellule maturano, formano ponti di cheratina e si uniscono con i desmosomi; è lo strato più esteso e quello che dà una consistenza all'epidermide.

•**Strato basale**: in questa zona le cellule si riproducono a partire da precursori che non si differenziano. Le cellule germinative sono circa 36 volte più piccole delle cellule degli strati esterni. La riproduzione della pelle avviene completamente in una ventina di giorni, e la nutrizione dello strato basale è affidata alle strutture vascolari del derma. Assieme alle cellule germinative in questo strato si trovano i **melanociti**, che sono cellule chiare (contrariamente a quanto si crede di solito), residenti a livello della membrana basale, che possiedono una lunga serie di filamenti che si snodano fino nello strato di Prikle. Quello che dà il colore alla cute sono i granuli secreti dai melanociti; la differenza di questi granuli è responsabile della differenza di colore fra le varie razze umane, pertanto le persone di razza nera hanno lo stesso numero di melanociti di quelle di razza bianca, ma che sono più piccoli e più diffusibili. Le cellule che riproducono hanno un'attività metabolica identica a quella delle cellule delle altre razze.

Altri fattori che condizionano il colore della cute sono pigmenti diversi dalla melanina (detti genericamente **melanoidi**), la presenza di bilirubina, lo spessore dello strato corneo, e la quantità di ossigeno presente nel sangue capillare.

Gli **annessi** della cute sono presenti unicamente nella derma, ma tutte le strutture ghiandolari sono di origine epidermica, e si approfondano nel derma.

•**Strutture sensitive**: solo due tipi di fibre nervose sono collegate con gli organi di senso della pelle: le fibre **mieliniche**, che raccolgono gli stimoli dal corpuscolo di **Pacini** e dal pelo, e le fibre **amieliniche**, collegate con i recettori liberi, e con l'organo di **Meisner**. Questo sistema permette di discriminare le sensazioni tattili, condotte rapidamente, da quelle termiche e protopatiche, che vengono condotte più lentamente.

•**Strutture non sensitive**: vengono innervate da fibre motorie, di tipo adrenergico (ghiandole sebacee, vasi, muscoli del pelo, ghiandole sudoripare, di tipo apocrino), e fibre di tipo colinergico, che innervano solo le ghiandole sudoripare eccrine.

•**Ghiandole particolari**: ad esempio la ghiandola mammaria, le ghiandole dell'orecchio interno che producono cerume, che sono anche esse di origine epidermica.

Circolazione cutanea

Le arteriole terminali della cute si anastomizzano fra loro formando un plesso arterioso profondo, da cui si dipartono dei vasi che arrivano fino negli strati più superficiali della derma. Qui si forma un plesso arterioso superficiale, che all'esterno disperde una grande quantità di calore. Questo plesso però può essere escluso dalla circolazione attraverso l'attivazione di shunt arterovenosi profondi, che tolgono pressione e flusso al circolo superficiale. L'innervazione adrenergica apre queste comunicazioni profonde, limitando la dispersione di calore e dirottando il flusso sanguigno a gli organi interni.

Strutture del derma

Le strutture principali sono fibre collagene disposte in maniera da offrire il massimo di elasticità e di resistenza insieme: le strutture superficiali sono disposte in maniera verticale, quelle intermedie oblique, quelle più profonde orizzontali.

Colonizzazione batterica

La flora batterica dell'epidermide può essere variabile da una zona all'altra della pelle, e anche diversa a seconda delle fasi della vita (nel bambino ad es. vi sono molti più batteri che nell'adulto). Una flora batterica residente è presente sempre, anche dopo il lavaggio più accurato. I batteri possono essere classificati in tre gruppi:

- **Residenti:** sono presenti del 75% dei soggetti in quantità apprezzabili, principalmente sono stafilocchi, micrococchi, colibatteri, sarcina. Si nutrono dei prodotti della desquamazione cutanea, e non sono dannosi, ma, inibendo la crescita dei batteri patogeni, svolgono un ruolo protettivo.
- **Temporaneamente residenti:** sono presenti nel 25-75% dei soggetti,. Si tratta spesso di patogeni opportunisti, che si annidano nelle strutture più riposte come le pieghe inguinali o cutanee, e sono spesso l'espressione di un processo patologico in atto.
- **Transiente:** si tratta di una flora batterica patologica, presente nel 25% dei soggetti, come lo S. Aureus, lo Streptococco B-emolitico, o i clostridi, che se riescono a superare la barriera cutanea sono fonte di infezioni anche molto gravi.

LESIONI ELEMENTARI DELLA CUTE

Le malattie dermatologiche si manifestano con una serie limitata di lesioni elementari che possono essere mono- o polimorfe sin dall'esordio o nel corso dell'evoluzione della malattia.

Tali lesioni si dividono in:

- ✗ primitive: sono la diretta espressione del processo patologico cutaneo; comprendono macule, papule, placche, pomfi, vescicole, bolle, noduli
- ✗ secondarie: rappresentano la fase evolutiva delle precedenti; includono croste, escoriazioni, esulcerazioni, ulcere, ragadi e cicatrici
- ✗ primitivo secondarie

Lesioni primitive

MACULE

Eritematose

Viraggio del colore della pelle verso il rosso. Scompare con la semplice digitopressione poiché la pelle ha una circolazione di tipo terminale e, a seconda delle modalità con cui ricompare si distingue in:

- ✗ attivo: ricompare dal centro alla periferia ed è dovuto alla vasodilatazione dei capillari arteriosi
- ✗ passivo: ricompare dalla periferia ed è dovuto alla dilatazione delle venule (livedo a frigore)
- ✗ misto: comparsa dal centro e dalla periferia con formazione di un anello chiaro visibile per qualche istante; è dovuto alla vasodilatazione di arteriole e venule

l'eritema guarisce con completa restituito ad integrum, passando per una desquamazione dovuta all'aumento del turnover cellulare (l'unica eccezione in questo senso è rappresentata dall'eritema roseolico sifilitico, che non desquama).

Si hanno diversi tipi di eritema:

- ✗ morbilliforme
- ✗ scarlattiforme
- ✗ roseoliforme (misto, rosso chiaro, a grandi chiazze ai lati del torace)

gli eritemi indotti dalla neoangiogenesi capillare scompaiono solo parzialmente con la diascopia e sono rosa-rossi: un esempio è costituito dagli angiomi piani.

Un difetto di vascolarizzazione causa invece una macula anemica, che è tipicamente bianca, piccola e con contorni mal distinguibili.

Emorragiche

Sono prodotte dalla diffusione dei globuli rossi nella cute e nelle mucose. Hanno un colore variabile dal rosso-viola al verde-giallo fino al bruno, in rapporto allo stato di degradazione dell'emoglobina. Non scompaiono alla diascopia e si distinguono sulla base delle dimensioni via via crescenti in:

- ✗ petecchie: lesioni del calibro di una lenticchia
- ✗ ecchimosi: grandi come un palmo
- ✗ soffiusioni

Pigmentarie

Causate o da un'iperproduzione di pigmento melanico o da eccessiva introduzione di pigmenti eterologhi (tatuaggi). Possono essere:

iperpigmentate: acquisite (cloasma gravidico, dovuto all'accumulo di colesterolo nel palmo delle mani) oppure congenite (alcuni nevi)

ipopigmentate: congenite (albinismo) o più spesso acquisite (varietà di condizioni, tra cui vitiligine, pitiriasi alba, lebbra)

POMFO

Area rilevata solido-circoscritta pruriginosa e fugace (non permane mai più di 24h), di colore bianco-porcellana o rosa-rosso. E' dovuto ad edema dermico, tipico dell'orticaria e della reazioni cutanee allergiche, e a vasodilatazione capillare. È circondato da un bordo iperemico mentre al centro è bianco perché la pressione è maggiore.

Nell'orticaria basta una leggera abrasione nella cute per sviluppare un pomfo, attraverso la degranolazione dei mastociti indotta dalla pressione.

VESCICOLA

Rilevo solido circoscritto formato da una cavità contenente liquido. Sono prodotte da un essudato di provenienza dermica che produce rottura dei desmosomi (vescicole spongiotiche dell'eczema) oppure da un danno diretto cheratinocitario, con un afflusso secondario di essudato.

Può essere intraepidermica, e in tal caso il tetto è fragile, oppure dermo-epidermica, più resistente, tipica dell'infezione erpetica, che produce degenerazione balloniforme e quindi lisi cellulare. Il contenuto però può suppurare e in tal caso si parla di pustola. Lo zoster invece forma vescicole a grappolo lungo il decorso di un nervo: esse possono confluire in bolle. L'interessamento è quasi sempre asimmetrico e monolaterale.

PUSTOLA

Come la vescicola, ma con contenuto purulento; può presentare al centro un pelo e in tal caso è detta pustola follicolare ed è tipica dell'acne, altrimenti è detta extrafollicolare.

BOLLA

Come la vescicola ma di dimensioni maggiori, con contenuto sieroso o emorragico. Può trovarsi entro l'epidermide, come nel pemfigo, e in tal caso non è mai emorragica perché l'epidermide non possiede vasi, oppure dermo-epidermica. Quelle epidermiche si formano per un alterazione dei desmosomi causate da flogosi immunitaria (acantolisi come nel caso del pemfigo), oppure per afflusso di essudato demico (dermatite da contatto), oppure per un danno cheratinocitario diretto (alcuni casi di dermatite irritativa da contatto). Le bolle dermiche invece si formano per alterazioni delle cellule basali della lamina lucida e delle strutture sublaminari, come avviene nelle epidermolisi bollose.

L'intraepidermica insorge quasi sempre senza eritema, è flaccida e ha un tetto sottile e traslucido. Le dimensioni sono 0,5-1 cm: quelle più grandi sono dette flittene e si ritrovano nelle ustioni di secondo grado.

L'evoluzione è ad erosione o crosta, più raramente riassorbimento con desquamazione.

PAPULA DERMICA

Lesione prodotta da un aumentato spessore dell'epidermide o da infiltrato dermico o entrambe le cose (papula dermoepidermica). Dimensioni di solito inferiori a 1 cm, forma, colorito e numero assai variabile; consistenza parenchimatosa. Compagnano in numerose malattie, come:

- ✗ *sifilide secondaria papulos*
- ✗ *lichen ruber planus*: lascia lesioni pigmentarie permanenti
- ✗ *mastocitosi papulosa*: infiltrazione mastocitaria che produce papule marroncine (per la maggior presenza di sangue) e soggette a reazione eritematosa e pruriginosa se vengono grattate, poiché si scatena la liberazione di istamina dai mastociti

inoltre possono essere digitiformi (come i papillomi e le verruche volgari) oppure estendersi alla periferia con aspetto ad anello (es. granuloma anulare).

Di solito guariscono senza lasciare esiti: nella fase evolutiva possono accompagnarsi a desquamazione (tipica quella periferica delle papule luetiche che produce il cosiddetto collaretto di Bielt).

NODULO

Rilievo solido-circoscritto a localizzazione dermica o dermo-epidermica, di consistenza duro elastica e dimensioni nettamente maggiori rispetto a quelle di una papula (> 0,5 cm). Possono anche confluire a formare una placca. L'infiltrato può essere di natura infiammatoria o neoplastica. I primi hanno evoluzione acuta o cronica ed evolvono verso la sclerosi cicatriziale, oppure possono guarire senza esiti permanenti.

Il nodulo tumorale è detto anche freddo perché non presenta segni di flogosi, come dolore ed eritema; inoltre tende ad accrescersi in breve tempo e ad esulcerarsi. Un nodulo freddo merita di essere indagato ulteriormente.

I noduli infiammatori invece possono essere infettivi (leishmaniosi cutanea) oppure no (sarcoidosi, LES). Anche il foruncolo è un tipo particolare di nodulo, colliquante all'interno, ed è tipico dell'acne giovanile.

NODOSITÀ

Rilievo solido-circoscritto localizzato nel derma profondo (ipoderma), delle dimensioni di un uovo di piccione. È sempre di natura infiammatoria e si ritrova nell'eritema nodoso e nella sifilide terziaria (gomme luetiche).

PLACCHE

Lesioni rilevate a prevalente sviluppo in larghezza piuttosto che in altezza o in profondità, con limiti ben distinguibili. Spesso derivano dalla confluenza di più papule (psoriasi). Altra condizione in cui si ritrovano placche è l'eczema, in cui il ripetuto grattamento provoca proliferazione cheratinocitaria e ispessimento dello spessore corneo e dermico (cute a corteccia d'albero).

Vegetazioni

Lesioni rilevate, a varia base d'impianto. Si distinguono in:

- ✗ condilomi
- ✗ cheloidi cicatriziali
- ✗ papillomi

se i condilomi si appiattiscono vengono chiamati erroneamente condilomi piani: in realtà il condiloma piano è solo la papula della sifilide secondaria. Sono più frequenti nei maschi e sono soggetti a sanguinamento per traumatismo continuo nelle zone esposte.

Lesioni secondarie

CROSTE

Prodotte dalla rottura di vescicole-bolle o dalle evoluzioni di soluzioni di continuo della cute (come escoriazioni, erosioni, ulcere e ragadi). Colore giallastro-bruno, a seconda del tipo di essudato della lesione da cui derivano. Sono materialmente costituite da un conglomerato di liquido organico e detriti cellulari presenti sulla superficie cutanea. Si riscontrano anche nello zoster, varietà necrotica.

SOLUZIONI DI CONTINUO

Escoriazioni: interessa epidermide e strati superficiali del derma; spesso lineari e di natura traumatica, per es. da grattamento, oppure spontanee (in tal caso si parla di esulcerazione), come nel sifiloma primario.

Erosioni: susseguenti alla rottura di vescicole, bolle o pustole, interessano solo l'epidermide e guariscono senza esiti.

Ulcere: lesioni profonde che interessano anche derma e talvolta ipoderma, con scarsa tendenza alla guarigione e alla cicatrizzazione (quando è in fase di guarigione viene chiamata piaga); successive a traumi o neoplasie o processi flogistici o insufficienza vascolare, lasciano cicatrici.

Ragadi: interessano l'epidermide e talvolta anche il derma; situate soprattutto a livello delle pieghe cutanee (commessure labiali, pieghe anali, regioni palmoplantari e capezzoli)

CICATRICI

Neoformazione prodotta da un accumulo di collagene come risultato di un processo riparativo di una soluzione di continuo della cute con perdita di sostanza o avvenuto per seconda intenzione (cioè dopo soprainfezione della ferita). Inizialmente sono rosee e leggermente rilevate, poi il processo di sclerosi le trasforma in piatte, biancastre e dure.

I cheloidi sono cicatrici rilevate, ovalari o cordoniformi, con ramificazioni simili alle chele di un granchio molto ben delimitate, di superficie liscia ma dolenti o pruriginosi. Hanno evoluzione cronica e in questo si differenziano dalla cicatrice iperplastica, che compare precocemente ma regredisce spontaneamente nell'arco di 8-12 mesi, senza recidive.

Lesioni primitivo-secondarie

SQUAME

Agglomerati lamelle cornee disposte sulla superficie cutanea, di dimensioni variabili da pitiriasiche a fogliacee e più o meno tenacemente adese. Possono stratificarsi e diventare spesse anche 2-3 mm (psoriasi) o anche fino a 10 cm (!). Anche il colore è variabile dal bianco delle psoriasi al grigiastro dell'ittiosi comune al nero dell'ittiosi X-linked.

SCLEROSI

Indurimento circoscritto o diffuso del derma o anche del pannicolo sottocutaneo, con aspetto secco, atrofico e alopecico della cute, che appare simile alla porcellana. Causate dalla deposizione di collagene con diminuzione o scomparsa degli annessi cutanei e dei vasi dermici, ma non susseguenti a eventi traumatici e soluzioni di continuo della cute bensì a processi infiammatori.

ATROFIA

Riduzione di spessore della cute con scomparsa degli annessi normalmente presenti. Può essere spontanea o cicatriziale.

Vi sono poi due lesioni che sono praticamente patognomoniche della malattia di base:

cunicolo: piccola galleria di 1 mm di larghezza e 7-8 mm di lunghezza ricavata nell'epidermide, coperta dalla parte superficiale dell'epitelio; all'estremità sta la femmina dell'acaro

scutolo: piccola formazione a scodella, fatta dalle ife del fungo *Tinea f.* Sono grandi 3-5 mm, di colore giallo zolfo, rilevate ai bordi e depresse al centro dove di solito c'è un capello. Se lo si strappa la lesione sanguina facilmente.

CAP 2 NEVI ED EMANGIOMI

NEVI MELANOCITARI E NEVI EPIDERMICI

→ **nevo** è un termine generico che deriva dal latino *naevus* (“impronta materna”) e viene usato in dermatologia per indicare diverse entità cliniche isolate o multiple.

Sinonimi sono **amartoma** (dal greco *ημαρτια*, lesione dovuta ad abnorme commistione o accumulo di tessuti normalmente presenti, a crescita vincolata a quella del soggetto portatore, quindi non autonoma), e **malformazione**, termine usato per indicare una qualunque lesione disembrionica.

Il termine **nevo** è spesso usato senza qualificazione, cioè senza aggettivi e ciò ingenera confusione sul suo significato, anche perché spesso è impossibile distinguerlo dagli amartomi e dalle malformazioni.

Anche gli angiomi, che sono di fatto neoplasie benigne a risoluzione spontanea sono da molti classificati come lesioni nevice (nevi vascolari, sottogruppo dei nevi dermici e sottocutanei).

I nevi possono essere segmentari, se hanno una distribuzione dermatomica oppure sistemizzati, se hanno una distribuzione tronculare (cioè corrispondente al territori di innervazione di un nervo cranico, spinale o periferico).

Cause: il più delle volte sono anomalie genetiche ma sono importanti anche fattori ambientali come infezioni intrauterine, radiazioni ionizzanti e farmaci assunti in gravidanza, sindrome alcolica fetale).

Classificazione:

- ▶ **nevi melanocitari**
- ▶ **nevi epidermici**
- ▶ **nevi dermici e sottocutanei**

NEVI MELANOCITARI

Derivano dalla proliferazione dei melanociti, come la loro controparte maligna, i melanomi.

L'aspetto clinico è estremamente eterogeneo, tant'è che alcuni sono facilmente riconoscibili anche all'EO, altri necessitano dell'esame istologico. Data la loro notevole frequenza è importante saper fare la diagnosi differenziale con il melanoma in fase iniziale, poiché in quello stadio è quasi sempre curabile.

La storia naturale di un nevo è poco conosciuta, comunque si sa che crescono nelle prime 3 decadi di vita del soggetto, poi rimangono stabili e infine regrediscono nell'anziano.

Per ragioni non note nel contesto dei nevi o nelle aree adiacenti possono avvenire fenomeni infiammatori aspecifici (follicolite dell'unità pilo-sebacea, cisti follicolare) in grado di modificarne la morfologia in maniera transitoria o definitiva. I nevi peduncolati poi sono soggetti a traumatismi che possono produrre eritema, sanguinamento e ulcerazioni.

Data la loro frequenza i nevi possono trovarsi in contiguità diretta con altre patologie cutanee che ne mimano l'aspetto, come la cheratosi seborroica e il carcinoma basocellulare.

Classificazione:

- ▶ **lentiggine**
- ▶ **nevo melanocitico acquisito piano**
- ▶ **n. di Miescher**
- ▶ **n. di Unna**
- ▶ **n. melanocitico congenito**
- ▶ **n. di Spitz o di Reed**
- ▶ **macchia mongolica**
- ▶ **n. di Ota e di Ito**
- ▶ **n. blu**

vi sono poi 5 varianti prodotte da fenomeni biologicamente diversi di significato ignoto:

- ▶ **n. di Sutton**
- ▶ **n. di Meyerson (con alone dermatitico)**
- ▶ **n. melanocitico combinato**

- ▶ n. “ “ persistente
- ▶ n. “ “ in regressione

Lentiggini (lentigo simplex)

Piccola macula pigmentata piana, congenita o acquisita, dovuta ad aumentato numero di melanociti in singole unità (non a gruppi) nello strato basale dell'epidermide. Possono essere isolate o diffuse (lentiginosi).

Sono localizzate pressoché in ogni area cutanea, fotoesposta e non, hanno un diametro di 1-3 mm, raramente superiore a 6 mm, forma ovalare e bordi netti. Molto di rado si presentano raggruppate e ancor meno frequentemente fanno parte di un quadro di lentiginosi (rare sindromi autosomiche dominanti come la LEOPARD, la Peutz-Jeghers, LAMB ecc... caratterizzate anche da anomalie somatiche e neoplasie).

Istopatologia: iperplasia epidermica con proliferazione dei melanociti in unità isolate nello strato basale, con aumento di pigmento (feomelanina in questo caso).

Diagnosi differenziale: va fatta soprattutto con le efelidi (macule pigmentate diffuse soprattutto al dorso al viso e in altre sedi fotoesposte degli individui di carnagione chiara), le quali sono più chiare, scuriscono e aumentano di numero con l'esposizione al sole, al contrario delle lentiggini.

Simile invece è il nevo di Reed in fase iniziale, mentre il melanoma de novo maculoso è sin dalle fasi iniziali asimmetrico.

Nevo melanocitico classico (acquisito piano)

Lesione pigmentata in assoluto più comune nei soggetti di razza caucasica sul tronco e sulla radice degli arti. Ha un profilo piano ed è leggermente rilevata al centro. Se ne distinguono 2 varianti:

comune: simmetrico e con diametro < 6 mm

atipico (prima detto displastico): lesione asimmetrica con distribuzione spesso irregolare del pigmento e diametro > 6 mm.

Indipendentemente da ciò però il nevo si presenta con un profilo piano o leggermente rilevato al centro.

Questo nevo compare nell'adolescenza o più tardi, e può essere singolo anche se la maggioranza dei caucasici in età adulta ne ha da 15 a 30 elementi.

Istopat.: proliferazione melanocitaria in nidi isolati nel conteso dell'epidermide, del derma o di entrambi (in questo caso la componente giunzionale del nevo si estende in larghezza più di quella dermica. Nel derma sono spesso evidenti 1 o più dei segg. aspetti: telangettasi, fibrosi concentrica perilamellare, infiltrato linfocitaria cronico e un grado variabile di atipica citologica

Diagnosi differenziale: se è piccolo va distinto da una *lentiggine* o da un *nevo di Reed* in fase iniziale: quest'ultimo in pochi mesi diventa però papuloso, di colore nero omogeneo e con limiti netti.

La *macula melanotica* del labbro o dei genitali ha bordi irregolari e disposizione omogenea del colore.

Un *melanoma maculoso* invece è talvolta impossibile da distinguere rispetto alla variante atipica del nevo classico: occorre l'esame istologico attraverso cui si ricercano segni di maturazione cellulare in senso epidermico-dermico. Nevi puramente dermici non sono quasi mai maligni.

Infine il *nevo melanocitico congenito* è generalmente più scuro, globalmente più rilevato, senza sfumatura periferica del colore e con eventuali peli terminali di maggior spessore.

La **terapia** mediante biopsia escissionale può essere fatta per motivi estetici oppure se sussiste qualche dubbio sulla natura del nevo che non può essere risolta mediante tecniche incruente come la transilluminazione della cute (previa diafanizzazione con xilolo od olio di vaselina).

È consigliabile non adottare la crio- o laserterapia bensì l'escissione chirurgica, poiché in questo modo il pezzo è preservato per l'esame microscopico.

Nevo melanocitico congenito

Lesione di colore quasi sempre bruno, aspetto polimorfo, presente alla nascita (ma può comparire anche con qualche settimana/mese di ritardo).

L'eziologia è sconosciuta ma fattori genetici multipli, in parte ad ereditarietà familiare, rivestono un ruolo sicuro.

In base alla dimensione si distinguono in:

- ▶ piccoli: dm < 1,5 cm (1-2% dei neonati) – rotondi od ovali, a placca o nodulari, sessili o peduncolati, con superficie liscia, papillata o verrucosa. Talvolta sono presenti grossi peli terminali
- ▶ medi: dm >1,5 cm e < 20 cm
- ▶ grandi: dm > 20 cm (presenti solo nello 0,02% dei neonati)

I nevi medi o grandi sono più facilmente riconoscibili e si presentano come chiazze di forma bizzarra estese ad aree corporee anche molto vaste; possono esserci lesioni satelliti nell'immediata vicinanza; la superficie cutanea è mammillata o papillata o verrucosa e può presentare spessi peli terminali anche in età precoce.

Il colore è quasi sempre scuro, per lo più brunastro ma con sfumature nerastre o brunastre. Nella fase di regressione senile tende a schiarirsi.

La localizzazione a testa e corpo si accompagna a melanocitosi leptomeningea e a disturbi neurologici; quella della regione lombo-sacrale si può associare a spina bifida e meningomielocele.

Tipi particolari:

- ✓ *nevo cerebriforme del cuoio capelluto*: variante di notevoli dimensioni, con ampi solchi sulla superficie cutanea
- ✓ *nevo melanocitico diviso delle palpebre*: forma piana assai rara, che appare come un'area praticamente contigua quando le palpebre sono chiuse, a dimostrazione che il periodo di comparsa è antecedente al 6° mese di vita fetale
- ✓ *nevo spilus*: chiazza color bruno omogeneo su cui si sovrappongono piccoli nevi di colore più scuro
- ✓ nevo combinato: associazione con n. melanocitico acquisito piano, n. di Spitz, n. blu

i nevi melanocitici congeniti, specialmente le forme medio-grandi sono più proni degli altri tipi di nevi a trasformarsi in melanomi.

Istopat.: proliferazione in nidi di melanociti di forma variabile situati entro l'epidermide o il derma o l'ipoderma. Sono interessate anche le strutture annessiali ed è aumentato il numero dei peli terminali. Nei nevi superficiali i melanociti sono disposti in una banda dermica superiore

Diagnosi differenziale: le forme piccole vanno distinte dalle forme acquisite, dal n. di Miescher e da quello di Unna. Le forme grandi vanno differenziate dal n. di Becker (lesione pelosa acquisita, spesso presente su un emitorace), dalla chiazza caffelatte (lesione piana congenita o acquisita con superficie liscia e senza peli terminali), dal n. epidermico (placca acquisita, congenita o acquisita, localizzata o diffusa, con superficie verrucosa e priva di peli) e dal n. sebaceo (placca più comune sul capo, alopecia, di colore giallastro).

Terapia: l'eliminazione delle forme grandi rappresenta una misura preventiva valida contro l'insorgenza di melanoma ma solo se l'escissione è radicale. I risultati estetici sono buoni con l'uso degli espansori cutanei a palloncino.

Nevo di Spitz e nevo di Reed

Sono 2 lesioni melanocitarie quasi sempre a rapida crescita e acquisite.

Il primo insorge per lo più nell'infanzia, ha un colorito rosa-rosso e prevale sul volto; il secondo insorge per lo più in soggetti di sesso femminile di età compresa tra 20 e 30 anni, ha un colorito nerastro e prevale sugli arti inferiori. Comuni però sono le lesioni a carattere intermedio. Entrambe le forme hanno poi caratteristiche comuni come le piccole dimensioni (< 1 cm), forma papulosa rotondeggiante, talvolta nodulare e superficie liscia cheratosica o verrucosa. Il n. di Spitz può presentarsi in forme multiple raggruppate e unilaterali. La variante combinata con altri tipi di nevi è possibile. Non sono invece riportati in letteratura casi di melanoma associato a questi nevi, anche se sono descritte forme di nevi di Spitz con localizzazioni linfonodali regionali, chiamate "metastasi benigne": questo aspetto si può ritrovare anche in alcuni rarissimi casi di nevo blu e altre neoplasie non melanocitiche.

L'evoluzione naturale è la regressione, parziale o totale, che si attua però nell'arco di anni.

Istopat.: proliferazione di melanociti di forma epiteliodea o fusata nell'epidermide e/o nel derma, con nidi disposti verticalmente nell'epidermide, iperplasia epidermica telangectasia e variabile presenza di melanina.

Diagnosi differenziale: il n. di Spitz va distinto dall'emangioma piccolo, che ha minor consistenza e scompare quasi del tutto con la vitropressione, dal granuloma piogenico, che compare in pochi giorni dopo un trauma e ha facilità al sanguinamento e dal mastocitoma solitario (congenito e solitario, si urtica dopo grattamento). Il n. di Reed invece va differenziato dal ben più pericoloso melanoma maculoso, che è asimmetrico, con bordi indentati e discromico) e dal n. melanocitico acquisito piano.

Nessuna terapia in caso di diagnosi clinica di certezza, altrimenti biopsia (escissionale) ed esame istopatologico.

Macchia mongolica

Detta anche *melanocitosi dermica*, è una lesione pigmentata grigio-bluastro, presente alla nascita o comunque entro il primo anno di vita. È così chiamata perché presente in più del 90% dei soggetti di razza asiatica, mentre nei bianchi è poco diffusa (1- 2%). La localizzazione più usuale è la regione lombosacrale; solo eccezionalmente è presente nel volto.

Le dimensioni sono da meno di 1 cm a diversi cm, la forma è variabile e il colore può virare verso il bruno o il verde.

La lesione regredisce spontaneamente entro 7-10 anni di età, molto raramente resiste (macchia persistente).

Istopat.: presenza di melanociti fusati dendritici nella $\frac{1}{2}$ o $\frac{2}{3}$ inferiori del derma, con disposizione parallela all'epidermide. Essi compaiono intorno al 3° mese di vita fetale (la pigmentazione invece diventa visibile solo intorno al 7° mese).

Diagnosi differenziale: la macchia mongolia aberrante presente nel volto va distinta dal nevo di Ota e dal nevo di Ito, simili macroscopicamente ma con modalità di comparsa ed estensione diverse. L'ecchimosi si distingue invece in base all'anamnesi e alla rapida scomparsa.

Terapia: solo cosmetici coprenti per macchie persistenti.

Nevo di Ota (o melanocitosi oculodermica)

Lesione pigmentata, di solito unilaterale, presente su cute e mucose del territorio di innervazione delle branche oftalmica e mascellare del trigemino. Simile ad esso è il nevo di Ito, che però interessa la regione acromio-deltaidea, innervata dai nervi sopraclavicolare laterale e brachiale laterale.

Entrambi nevi hanno colore brunoastro con sfumature color ardesia (bruno-nera), distribuzione del pigmento omogenea o punteggiata, forma e dimensioni variabili e superficie cutanea normale.

Può essere congenito o comparire nell'infanzia o nella pubertà; è più frequente negli asiatici e negli africani. Colpisce per lo più fronte, tempie, guance, padiglioni auricolari e regioni periauricolari; meno spesso interessa il timpano, la mandibola, le labbra e la mucosa nasale e faringea. Ancora più rara è la localizzazione alla congiuntiva, alla cornea, al fondo oculare e al nervo ottico e quella ai tessuti profondi come i muscoli oculari, il grasso retrobulbare e il periostio. In nessun caso comunque la funzione ottica è compromessa.

Questi 2 nevi persistono per tutta la vita, anche se con fluttuazioni di colore e/o dimensioni.

Istopat.: presenza nella metà superiore del derma di melanociti dendritici pigmentati, disposti parallelamente all'epidermide in singole unità, associata ad iperpigmentazione dello strato basale dell'epidermide.

Diagnosi differenziale: facile la diagnosi di certezza su base clinica; dubbi si potrebbero porre solo con chiazze mongoliche aberranti ma quest'ultime sono presenti dalla nascita e regrediscono nel tempo.

Terapia: solo cosmetici coprenti.

Nevo blu

Detto anche *neuronevo blu* o *nevo blu cellulare*, è una lesione pigmentata di colore blu o blu-nero, + spesso acquisita, prevalentemente acroposta (oltre la metà si trova sul dorso delle mani e dei piedi). Alte possibili sedi sono bocca, sclere, cervice uterina, prostata e linfonodi.

Le dimensioni sono piccole (dm < 1 cm). Macroscopicamente hanno forma di papula, placca o nodulo, con superficie liscia o lievemente desquamante.

Talvolta è presente in forme raggruppate che insorgono su cute sana o su una chiazza mongolia o lentiginosa.

Rarissime sono invece le forme multiple complesse associati ad altre anomalie, come la sindrome **LAMB** (Lentigo, Atrial Mixoma, Blu-nevi). È altresì possibile che il nevo si combini con un nevo melanocitico.

Il nevo blu maligno è invece un melanoma insorto su un nevo blu: esso da metastasi linfonodali. Questa evenienza peraltro è rara, infatti per lo più il nevo blu va incontro a regressione dopo un lungo periodo di fase stabile.

Diagnosi differenziale: va fatta con il nevo di Reed, che ha la stessa sfumatura di colore ma compare rapidamente sugli arti inferiori di giovani donne, e soprattutto con il melanoma papuloso, che ha le usuali caratteristiche di malignità (asimmetria, discromia, indentatura dei bordi); anche se solo alcune di esse sono presenti optare sempre per l'escissione + biopsia.

TIPI PARTICOLARI

Nevo melanocitico persistente (o ricorrente)

Pigmentazione che insorge sopra una sede di incompleta asportazione di un nevo acquisito o congenito. Talvolta può simulare il melanoma, anche dal punto di vista istologico.

È più frequente in età giovanile e adulta, quando vengano usate tecniche di asportazione non corrette, soprattutto con laser, diatermocoagulazione e crioterapia; più raramente in caso di intervento chirurgico. Le dimensioni sono in genere piccole, il colore è brunoastro chiaro o scuro. La forma è variabile, ma in genere è presente asimmetria e indentatura dei bordi, a limiti netti. Nelle immediate vicinanze compare la cicatrice, prodotta dall'escissione terapeutica o da un trauma accidentale.

Istopat.: l'aspetto istologico è assai vario: possono essere presenti lievi atipie citologiche ma le figure mitotiche sono assenti e i melanociti, sia in nidi che in unità isolate, non si estendono mai oltre la cicatrice.

Diagnosi differenziale: il nevo ricorrente tende generalmente a riprodurre l'aspetto della lesione primitiva sportata, per cui la diagnosi è agevole. Talora può simulare il melanoma per la forma asimmetrica, i bordi indentati, il colore disomogeneo (pseudomelanoma). Da tenere presente che anche altre lesioni cutanee, come la cheratosi seborroica e i basaliomi possono recidivare se asportati.

Terapia: nuova escissione radicale accompagnata da biopsia, ma solo se sussiste un ragionevole dubbio sulla natura del nevo.

Nevo melanocitico in regressione

S'intende qualsiasi nevo melanocitico con evidenza di aree ipocromiche, acromiche o atrofiche non secondarie a traumi locali e senza storia di alone periferico ipocromico.

A partire dalla quinta decade di vita i nevi melanocitici tendono a diminuire progressivamente: a 70-80 anni sono infatti molto rari. Un nevo può scomparire secondo 3 modalità:

- ▶ eliminazione transepidermica
- ▶ comparsa di flogosi (n. di Sutton)
- ▶ atrofizzazione

l'ultima è sicuramente la più frequente e rappresenta forse l'ultima fase del normale processo di maturazione: il n. perde progressivamente il pigmento e poi si approfonda nella cute (o al contrario si superficializza).

La perdita di pigmento melanico può essere diffusa e regolare o zonale, con comparsa di chiazze ipocromiche nel contesto del nevo; il volume si riduce progressivamente e il profilo si appiattisce.

Istopat.: nei casi classici di atrofizzazione è presente fibrosi irregolare superficiale, aggregati di melanofagi in sede papillare e alcuni lipociti frammisti.

Diagnosi differenziale: con il melanoma se la regressione rende i nevi più asimmetrici e discromici (NB: anche il melanoma può andare incontro a parziale regressione; in tal caso orientano verso la diagnosi corretta la presenza di policromatismo e asimmetria *ab initio*).

Nevi epidermici

Sono lesioni complesse che derivano dalla proliferazione di cellule ectodermiche embrionali, capaci di dare origine a molteplici cellule differenziate come i cheratinociti e le cellule che compongono i vari annessi dermici.

ANGIOMI

Sono proliferazioni vascolari ad eziologia mal definita, congeniti o acquisiti, caratterizzati da notevole polimorfismo clinico-evolutivo.

Una recente classificazione propone di distinguerli in:

- ✚ **emangiomi immaturi (angiomi in senso stretto)**
- ✚ **malformazioni vascolari**

EMANGIOMI IMMATURI

Proliferazioni immature congenite o al più acquisite nei primi mesi di vita, caratterizzate da notevole potenzialità evolutiva, che comprende anche la regressione più o meno completa nell'arco di alcuni anni.

Eziologia

Queste lesioni sono presenti in maggior % nei neonati con basso peso alla nascita, con una rapporto maschi:femmine di 3:1. 1/3 degli angiomi è presente alla nascita, gli altri compaiono nel giro di poche settimane. Spesso sono presenti lesioni concomitanti a carico degli organi interni.

Clinica

Anche se poco apparenti alla nascita, gli emangiomi immaturi possono crescere fino all'8°-12° mese fino ad assumere dimensioni mostruose con conseguenze anche sul piano funzionale.

Si distinguono 2 tipi:

- ❖ **angiomi superficiali (o tuberosi):** rilievi cupoliformi di color rosso vivo, con bordi nettamente delimitati e superficie liscia o granulosa
- ❖ **angiomi sottocutanei (o cavernosi):** masse prominenti, ricoperte di cute normale o bluastra e di consistenza elastica, con margini indefiniti

sono possibili anche forme miste.

Dopo aver attraversato la fase di crescita gli angiomi cominciano a regredire, diventando più chiari e diminuendo di volume. Quelli più piccoli possono anche sparire del tutto senza esiti mentre le forme più grandi scompaiono tardivamente e non del tutto, oppure lasciano esiti cicatriziali.

Possibili complicanze sono l'emorragia spontanea o traumatica (peraltro facilmente controllabile) e l'ulcerazione spontanea (che in ogni caso finisce per accelerare il processo di regressione).

A seconda della sede e di eventuali altre manifestazioni associate vi sono forme particolari di angiomi:

- ✚ **angioma "en Cyrano":** localizzato alla punta del naso
- ✚ **angioma periorifiziale:** palpebre, labbra, narici, ano ecc...
- ✚ **angioma cutaneo-laringeo:** interessamento del cavo orale fino al faringe
- ✚ **emangiomatosi neonatale diffusa:** interessamento solo cutaneo oppure anche viscerale

Istopatologia: proliferazioni mesenchimali, a volte frammenti a lacune vascolari più o meno ampie; nella fase di crescita sono preponderanti i mastociti e gli endotelociti, mentre nella fase di regressione prevale la componente fibroadiposa.

Un angioma non pone problemi di diagnosi differenziale, ma nelle sindromi con sospetto coinvolgimento viscerale occorrono esami specifici.

Terapia

Solo se sono veramente grandi o pongono limitazione di ordine funzionale si attua una terapia compressiva, oppure medica (uso di steroidi intralesionali o sistemici), oppure chirurgica (escissione con bisturi o con laser).

MALFORMAZIONI VASCOLARI

Sono così definite tutte le proliferazioni vascolari congenite o acquisite, formate da elementi cellulari immaturi, derivate da errori durante l'embriogenesi e con scarsa tendenza alla regressione spontanea. Possono interessare strutture anatomiche diverse come capillari, arterie, vene, arteriole e vasi linfatici ("linfangiomi").

Eziologia

In questo caso l'incidenza è uguale nei due sessi ed è frequente l'associazione con altre patologie: quasi sicuramente sono prodotti da errori precoci nel processo di embriogenesi. Essi possono variamente modificarsi nel corso della vita in seguito a stimoli di varia natura (traumatici, infettivi ma anche endocrini).

Clinica

Occorre distinguere a questo punto diverse entità cliniche:

- ✚ **malformazioni capillari** ("angiomi piani"): possono interessare cute e mucose e si presentano come chiazze di colore via via più scuro con il passare dell'età, da rosa pallido a violaceo; sono rari se si escludono gli angiomi piani mediani dei neonati, peraltro caratterizzati da tendenza alla regressione, al pari delle forme immature. Le telangectasie invece sono piccole ectasie dei vasi dermici con morfologia lineare, puntiforme o arborizzata: sono spesso acquisite ma possono far parte del quadro di malattie congenite, seppur a sviluppo tardivo come la sindrome di Rendu-Osler, l'atassia-telangectasia ecc...
- ✚ **malformazioni capillaro-linfatiche**: es. sono gli angiocheratomi, che si presentano come papule o placche di colore rosso scuro o nero caratterizzate istologicamente dalla presenza di ectasie sulla parte superiore del derma; molto raramente essi sono diffusi e associati a manifestazioni sistemiche (es. malattia di Fabry).
- ✚ **Malformazioni capillaro-venose**: molto rare, si presentano come noduli di diverse dimensioni, localizzate soprattutto agli arti, ricoperti da cute normale con evidenza di piccoli vasi bluastri dilatati, che tendono a diventare più evidenti in particolari condizioni come sforzi fisici e posizione declive. La livedo reticularis (o cute marmorata telangectasica) può essere un esempio.
- ✚ **Malformazioni linfatiche**: lesioni papulo-vescicolose, traslucide se superficiali, talvolta verrucose in superficie, localizzate preferenzialmente agli arti; le forme profonde sono invece masse indolenti, ben definite, compressibili, di consistenza soffice, ricoperte da cute normale. Nell'ambito di un unico gruppo si riconoscono 3 varianti principali: il linfangioma circoscritto, cavernoso e l'igroma cistico.
- ✚ **Malformazioni arterovenose**: compaiono nel periodo perinatale e aumentano nel corso dell'infanzia ed eventualmente peggiorano improvvisamente per fattori intercorrenti come pubertà, gravidanza, traumi; sono masse più o meno profonde, ricoperte da cute normale o telangectasica, compressibili e frequentemente pulsanti. La sede più comune è l'arto inferiore: quello colpito si riconosce perché la temperatura, la sudorazione e i peli sono aumentati rispetto al normale.

Una categoria a parte sono le **malformazioni complesse**, spesso costituite da associazioni delle precedenti: tra le forme localizzate si può menzionare la sindrome di Sturge-Weber (angioma piano facciale nel territorio d'innervazione del trigemino associato ad angiomatosi leptomeningea). Tra le forme sistemiche invece riportiamo la sindrome di Maffucci (malformazioni venose e/o linfatiche associate ad encondromi e ad altre neoplasie mesodermiche benigne o maligne) e la sindrome di Bean (malformazioni venose della cute, del canale gastroenterico e di altri organi).

Diagnosi differenziale: può rendere necessaria l'istologia per migliorare la definizione per lesioni circoscritte.

La **terapia** va scelta in base al tipo di patologia e soprattutto alla compromissione degli organi in causa.

CAP 3 MALATTIE INFETTIVE DELLA CUTE

3.1 DERMATOMICOSI

Eterogeneo gruppo di affezioni causate da miceti, che possono interessare la cute glabra, gli annessi e talora persino le mucose.

Eziologia

La tassonomia dei miceti è continuamente rivista per cui è opportuno limitarsi alla classificazione, semplicistica ma utile dal punto di vista pratico in **dermatofiti**, **lieviti** e **muffe**.

DERMATOFIZIE

I dermatofiti si distinguono per la capacità di invadere la cheratina dell'epidermide, del pelo e delle unghie. La cheratina rappresenta la fonte di nutrimento essenziale.

Appartengono a 3 generi: *Microsporum*, *Trichophyton* ed *Epidermophyton*. In tutto si conoscono 40 specie, di cui 10 diffuse in tutto il globo. A seconda delle specie animali in cui albergano le specie si distinguono in antropofile, zoofile e geofile. Le ultime due tendono a dare lesioni più pruriginose e a maggior carattere infiammatorio. Si riproducono selettivamente mediante ife o spore.

AFFEZIONI DELLA CUTE GLABRA

Tinea corporis

Tutti i dermatofiti possono causare la tigna ma i più comuni riscontrati sono *T. rubrum* e *M. canis*. Il contagio avviene per lo più per contatto con animali infetti oppure è interumano; esso è favorito dai climi caldo-umidi. Le categorie professionali più esposte sono i veterinari.

La lesione tipica è una **chiazza piana eritemato-desquamativa**, pruriginosa, ovalare, **ad anello** (cioè con risoluzione centrale e limiti netti vescicole), con tendenza a confluire e formare complesse figure, che possono interessare anche tutta la superficie corporea nei pazienti immunodepressi. La somministrazione topica di glucocorticoidi (erronea in questo caso) può mascherare a lungo l'aspetto altrimenti patognomonico della tigna, attenuandone la componente infiammatoria.

La diagnosi differenziale è facile: talvolta la chiazza madre della pityriasis rosea può sollevare dubbi, ma la presenza di chiazza figlie è dirimente; l'eczema da contatto non ha l'aspetto anulare; la tinea incognita è invece difficile da scoprire ed è identificata in base alla persistenza di una traccia anulare e alla resistenza alle terapie non specifiche.

Tinea cruris

Malattia trasmissibile per contagio interumano diretto causata oggi soprattutto da *T. rubrum*. È una forma molto comune, quasi esclusiva dei maschi: si possono avere vere e proprie epidemie tra gli atleti.

La lesione è simile a quella della tinea corporis, e si localizza selettivamente a livello dell'inguine (sinistro) e dell'interno coscia, estendendosi poi ai glutei e all'inguine controlaterale, risparmiando quasi sempre lo scoto.

La diagnosi differenziale si fa con l'intertrigine, che non è marginata, con l'eritrasma, che oltretutto è molto più raro e neanche pruriginoso e con la candidosi cutanea della zona, che però coinvolge sempre anche lo scoto. Più difficile è la distinzione con il morbo di Hailey-Hailey (pemfigo familiare benigno), una genodermatosi ereditaria (AD), caratterizzata da lesioni infiammatorie e macerative al livello delle grandi pieghe: ci si basa sull'esame istologico, che rileva in questa affezione la presenza di bolle acantolitiche.

Tinea pedis ("piede d'atleta")

Il secondo nome è dovuto all'elevata frequenza con cui colpisce gli atleti che camminano scalzi in palestre o comunque luoghi affollati: è causata dall'onnipresente *T. rubrum* ma anche da *E. floccosum*. Una parte però è di origine candidosica; in entrambi i casi si possono sovrapporre batteri G-. Nelle aree tropicali anche alcune muffe producono lesioni indistinguibili clinicamente.

Molto comune, soprattutto tra coloro che usano calzature di gomma impermeabili, ma rara prima della pubertà. È facilitata inoltre da condizioni di disidrosi/iperidrosi plantare.

Spesso interessa un solo arto (che può essere anche una mano), e si presenta in 3 forme cliniche principali:

- ✚ **intertriginosa**: macerazione interdigitale pruriginosa; ai piedi la sovrapposizione batterica può dare un quadro maggiormente infiammatorio, maleodorante (dermatofizie complessa)
- ✚ **ipercheratosica** “a mocassino”: eritema, ipercheratosi e desquamazione che debordano sulla superficie laterale del piede, nettamente delimitati rispetto alla cute sana
- ✚ **infiammatoria**: causata da ceppi zoofili, presenta lesioni vescicolose o bollose a livello della regione mediale della pianta

Spesso la tinea pedis può associarsi a onicomicosi e/o a tinea manuum.

La diagnosi differenziale si basa per lo più sul riscontro delle lesioni nelle sedi elettive: ad es. non è mai interessato il dorso del piede; se così invece è si tratta più probabilmente di eczema da contatto, il quale d'altra parte va escluso in caso di monolateralità delle lesioni.

DERMATOFIZIE DEGLI ANNESSI

Tinea capitis

È la tigna propriamente detta, causata dai generi *Microsporum* e *Trichophyton*, con grande variabilità delle specie a seconda dell'area geografica: in Europa per es. è più frequente il *M.canis*.

L'invasione del pelo può avvenire in 3 modi possibili:

1. **ectotrix**: colonizzazione intra- ed extrapilare, con distruzione della cuticola (rivestimento esterno del pelo) – pelo troncato
2. **endotrix**: invasione intrapilare con conservazione della cuticola – pelo accorciato
3. **favo**: invasione intrapilare da parte di ife fungine

La **tigna microsporica** segue il modello 1: essa interessa i bambini prepubere ambo sessi e può dare origine a epidemie scolari. Si acquisisce dal gatto infetto e guarisce spontaneamente con la pubertà. Si manifesta con un'unica chiazza alopecia di grandi dimensioni: la superficie appare leggermente desquamante e i peli polverulenti e spezzati a brevissima distanza dall'origine. L'**illuminazione con luce di Wood** dà una tipica fluorescenza verde. Al MO è possibile vedere che il pelo è parassitato dall'interno.

La **tigna tricoftica** invece è meno frequente e scarsamente tendente alla regressione spontanea alla pubertà. Rispetto alla tigna microsporica le chiazze sono piccole e multiple, i segni infiammatori più evidenti, manca la fluorescenza alla luce di Wood e il pelo è parassitato dall'interno (endotrix).

La **tigna favosa** è l'unica con un agente eziologico precipuo, cioè il *T. schoenleini*. Solo eccezionalmente è causata da altri dermatofiti. È detta anche “*tigna della miseria*” ed è molto rara nei Paesi ad alto standard socioeconomico. Clinicamente è caratterizzata dallo scutolo favoso, una concrezione di micelio e detriti cutanei di circa 1 cm di diametro, di color giallo-zolfo e dal cattivo odore (sa di urina di topo). Non regredisce spontaneamente, anzi, se non trattata porta a un'alopecia cicatriziale permanente

Tinea barbae

È causata per lo più da dermatofiti zoofili e solo occasionalmente dal *T. rubrum*, che è antropofilo. Colpisce pertanto principalmente i maschi adulti che risiedono in zone agricole. I caratteri flogistici sono predominanti ma è comune l'evoluzione a forme a lento decorso come la **sicosi** e il **kerion**.

Quest'ultima è un'affezione che può interessare anche i bambini al cuoio capelluto: comincia con una chiazza eritematosa e desquamante che nel giro di pochi giorni diventa edematosa, rilevata con molte pustole follicolari che se spremuti fanno fuoriuscire il pus e i frammenti di pelo. La guarigione è spontanea ma residua comunque una cicatrice alopecia.

INFEZIONI DA LIEVITI

Pityriasis versicolor

Micosi comunissima causata dalla *Malassezia furfur* (prima chiamata *Pityrosporum ovale*) che è un fungo dimorfico, saprofita lipofilo della cute normale, particolarmente nei periodi/climi caldo-umidi. La sua incidenza è in aumento, anche se il contagio non è per contatto come per gli altri funghi. Colpisce selettivamente dopo la pubertà.

Clinicamente si distinguono 4 forme:

1. **pigmentata**: chiazze ovalari di varie dimensioni lievemente desquamanti, color caffelatte, localizzate a tronco, collo e radice degli arti ma anche al cuoio capelluto; danno una debole fluorescenza giallastra alla luce di Wood
2. **leucodermica**: chiazze depigmentate rispetto alla cute circostante, non desquamanti né pruriginose; non fluorescenti in quanto disabitate dal fungo; tende a comparire verso fine estate e a scomparire in inverno
3. **eritematosa**: più rara, si accompagna anche a prurito
4. **atrofica**: chiazze del colore della cute ma coperte da epidermie assottigliate, per effetto dell'impropria applicazione topica di corticosteroidi

E' probabile che le lesioni insorgano per l'aumento della popolazione cutanea del fungo per effetto di fattori come l'idratazione e l'aumento della temperatura cutanea e forse per la variazione di composizione del film lipidico cutaneo.

La forma leucodermica è dovuta a ceppi del fungo dotati di endotossine melanocitotossiche che impediscono l'abbronzatura della chiazza, anche se il sole nel frattempo ha già distrutto il fungo.

La forma eritematosa invece probabilmente dipende da una reazione di ipersensibilità al fungo.

La **diagnosi** è facile per la forma pigmentata mentre la varietà leucodermica pone problemi soprattutto per la sua negatività microscopica (chiazza disabitata). Va distinta pertanto dalla vitiligine (circondata da cute più scura della norma) e dalla lebbra tubercoloide (in cui però c'è anestesia termo-dolorifica dell'area depigmentata). La pitiriasi alba infine ha margini più sfumati.

Candidosi superficiali

C. albicans è un saprofito del canale gastroenterico e pertanto la sua presenza sulla cute è effimera in quanto non può sopravvivere, a meno di particolari condizioni di idratazione dello strato corneo o di presenza di glucosio nel sebo e nel sudore (→ motivo per cui i diabetici sono particolarmente suscettibili alle infezioni da Candida).

Le candidosi superficiali sono ubiquitarie anche se sussistono differenze a seconda dei tipi: ad es. l'intertrigine è più frequente nei climi caldi, le onicopatie in quelli freddi.

Le categorie più colpite sono i bambini e gli anziani.

L'**intertrigine** è un'affezione tipica di soggetti immunocompetenti ma diabetici e/o obesi: è una lesione pruriginosa delle pieghe cutanee, su cui si ha macerazione e formazione di ragadi, circondata da eritema desquamante e più in periferia da poche pustole disseminate. Le pieghe più spesso interessate sono quelle della bocca (cheilite angolare), quelle interdigitali, quelle ungueali (perionichia micotica), ascellari, sottomammarie, inguinali e il solco balano-prepuziale (segno molto sospetto di diabete scompensato). Inoltre la Candida è responsabile di alcune forme di dermatite da pannolino nei lattanti.

La **vaginite da candida** è possibile oltre che nelle donne diabetiche anche in quelle gravide o sottoposte a terapia estrogenica, in grado di modificare qualitativamente il secreto vaginale. Si manifesta con prurito, leucorrea e secrezioni "a ricotta". Non è per forza una malattia a trasmissione sessuale in quanto il fungo può arrivare dal retto (infezione endogena).

La patogenesi è legata alla forma a Y della Candida che prolifera sulla cute eccessivamente idratata e produce una tossina in grado di dare una dermatite eritemato-pustolosa, che viene poi perpetuata da batteri G- come *E.coli*, *Proteus* e *Pseudomonas*.

Solo negli immunodepressi o gravemente neutropenici la Candida invade la mucosa orale (**mughetto**) e i visceri interni: il mughetto può non destare allarme solo nel bambino, che attraversa una fase di immunodeficienza transitoria.

TERAPIA DELLE MICOSI

Può essere topica o sistemica: la seconda è obbligatoria per le micosi sistemiche profonde e per le dermatofizie dei capelli e delle unghie.

La terapia topica si avvale di:

- **nistatina**: efficace solo su *C. albicans*, non è assorbibile x os né somministrabile per altre vie

- **derivati azolici:** miconazolo, econazolo; composti più recenti sono irritanti e il loro uso combinato è sconsigliabile
- **coloranti di anilina:** fucsina basica, violetto di genziana

la terapia sistemica invece si fa con:

- **griseofulvina:** efficace solo nelle dermatofitosi, imperativa nella tigna microsporica resistente agli azolici; va protratta per 4-8 settimane, comunque finché non si ha la certezza della negatività microbiologica; si assorbe x os, meglio la forma frammentata
- **fluconazolo, itraconazolo:** efficaci in tutte le patologie ma preferibili il primo nella candidosi, il secondo nelle micosi profonde; entrambi danno nausea e lieve epatossicità e vanno usati attentamente perché hanno diverse interazioni farmacologiche
- **amfotericina B:** non assorbibile x os, va impiegata in infusione E.V. lenta; è molto tossica pertanto va usata solo in ambiente ospedaliero per la terapia delle micosi sistemiche refrattarie
- **terbinafina:** molto valida in tutte le forme superficiali, ma soprattutto nelle dermatofizie da *T. rubrum* e *T. tonsurans*, verso i quali è funigicida; rispetto alla griseofulvina ha il vantaggio dell'alto Vd, per cui l'accumulo tissutale consente una terapia più breve

le squame delle lesioni desquamante si asportano con saponi acidi.

3.2 INFEZIONI CUTENEE DA VIRUS

HERPES SIMPLEX

Una delle infezioni virali più diffuse, che interessa prevalentemente la cute e le mucose, essendo le manifestazioni sistemiche appannaggio principalmente degli immunocompromessi. Esistono due tipi di herpes virus, il tipo 1 e il tipo 2, che sono stati separati nel 1985: il tipo 1 è responsabile di lesioni principalmente localizzate le mucose orali, mentre il tipo 2 a una localizzazione preferenziale nei genitali, e un ruolo nelle herpes del neonato, che si infetta passando attraverso il canale del parto.

La trasmissione è diretta interumana, e le lesioni attive sono di gran lunga più contagiose della saliva e delle secrezioni dei portatori. La risposta a seguito dell'infezione primaria (che avviene in una grande fetta di popolazione, nella prima infanzia per il tipo 1, dopo la pubertà per il tipo 2) si sviluppa una immunità umorale e cellulomediata, ma il virus persiste nei gangli nervosi sensitivi, in particolare in quelli cranici il tipo 1 e in quelli sacrali il tipo 2, e da qui l'infezione fuori attivarsi a seguito di una temporanea diminuzione delle potenzialità del sistema immune. Per il controllo delle reinfezioni endogene ed esogene è fondamentale l'intervento dei linfociti citotossici.

Clinica (forme primarie)

Esistono essenzialmente tre manifestazioni primarie di infezione da herpes virus: l'infezione subclinica nella forma più frequente, presente nella maggior parte della popolazione adulta senza però la presenza di lesioni herpetiche. L'herpes di tipo 2 è più frequentemente sintomatico alla prima infezione. È la gengivostomatite herpetica la forma clinica più frequente in cui il tipo 1 si rende sintomatico alla prima infezione, tipicamente in bambini con l'età compresa fra 1 e 5 anni. L'incubazione è di circa 5 o 6 giorni, con febbre anche alta, malessere, e a volte anche adenomegalia dolente cervicale e mandibolare; la lesione tipica è un eritema diffuso delle mucose orofaringee, con la presenza di ulcerazioni ricoperte da membrane giallastre, e circondate da un bordo eritematoso. In genere la guarigione completa sia in due tre settimane.

Infezione primaria genitale: in genere dovuta al tipo 2 e a trasmissione sessuale. Nella donna sia una vulvo vaginite acuta, abbastanza aspecifica, con le caratteristiche ulcerazioni non sempre presenti; nel maschio le stesse lesioni si repertano sul glande.

Abbastanza importanti possono essere alcune complicazioni, che non sono solamente tipiche dei pazienti HIV, ma possono insorgere anche molte altre condizioni di deficit immunitario. La cheratocongiuntivite è una congiuntivite purulenta di solito monolaterale, con ulcerazioni della cornea, edema delle palpebre, e le classiche vescicole cutanee. Un sintomo importante è la linfadenopatia auricolare.

Herpes da inoculazione: è una condizione dovuta alla inoculazione diretta del virus attraverso la cute; si presenta con papule bolle o vescicole, nel luogo dell'inoculazione, e può essere accompagnata da linfadenopatia regionale. Nel bambino questa forma prende il nome patereccio herpetic, e spesso è dovuto ad un meccanismo di auto inoculazione.

L'Eczema Herpeticum viene chiamato anche eruzione varicelliforme di Kaposi, ed è una condizione spesso associata con la dermatite atopica, ma anche con altre malattie più rare: si tratta di una infezione primaria, che dopo 10-15 giorni si complica con una eruzione acuta e diffusa tutto il corpo di vescicole e pustole, emorragiche, che permangono 5-7 giorni. La malattia, associata ad un deficit dei linfociti soppressori, può assumere un andamento più sfumato e localizzato.

Un'altra complicazione è infine l'herpes neonatale, che colpisce circa un bambino su 10.000, ed è dovuta perlopiù ad infezione contratta al momento della nascita da herpes del tipo 2; il rischio più alto se la madre contrae l'infezione poco prima del parto, prima che si possa sviluppare una risposta immunitaria adeguata. Se l'infezione materna avviene dopo la 34^a settimana, è indicato il parto cesareo, in quanto nelle neonato si sviluppano forme setticemiche virali e infezioni delle meningi dell'encefalo spesso mortali.

Clinica (forme secondarie)

Circa il 10% della popolazione adulta presenta episodi frequenti e ricorrenti di infezione herpetica. Queste recidive sono molto frequenti nel caso dell'herpes genitale, soprattutto se è causato dall'herpes di tipo 2. Queste recidive, che sono scatenate da un temporaneo calo dell'immunità locale, hanno manifestazioni più sfumate rispetto all'infezione primaria, con bruciore e prurito, vescicole di piccole dimensioni, in genere raggruppate a grappolo, a volte confluenti in bolle. In poco tempo dal luogo ad una crosta che cade in una settimana senza cicatrici. Le localizzazioni più frequenti sono la cute delle labbra e le mucose genitali, ma tutte le aree cutanee possono essere interessate; in genere le recidive si hanno nelle stesse sedi, e non è presente una sintomatologia sistemica. Anche con queste forme secondarie si possono avere delle complicazioni, come la cheratocongiuntivite, o la paralisi di Bell. Infine l'infezione può diventare cronica, con erosioni persistenti nel volto e nella regione perineale.

Istologia

La lesione consiste in una vescicola ad unica cavità, che deriva dalla degenerazione dei cheratinociti, intra epidermica. La degenerazione può essere balloniforme (ossia da rigonfiamento, dove le cellule spesso presentano inclusi nucleari e hanno più nuclei), oppure reticolare (cioè dovuta alla lisi delle membrane cellulari, e in questo caso si possono avere delle vescicole composte da più cavità). Nel derma è presente un infiltrato infiammatorio che costituisce la base edematosa delle lesioni, e che è proporzionale alla gravità della reazione immunitaria.

Diagnosi

E' quasi sempre sufficiente la clinica e l'anamnesi, ma si può dimostrare l'avvenuta infezione primaria con la siero conversione o con l'aumento del titolo di anticorpi. La sierologia richiede però quindici o venti giorni per dare risultati significativi e non ha alcun valore in caso di recidive in quanto quasi tutta la popolazione è positiva dell'infezione primaria. Esiste un test rapido detto test citodiagnostico di Tzanck, che consiste nello strisciare il materiale ottenuto dal pavimento di una vescicola di nuova insorgenza e colorare con Gimsa, che rende visibili le cellule in degenerazione balloniforme. Dal liquido delle vescicole si possono anche ricavare le colture di herpes, che dopo cinque giorni possono essere identificati sulla base dell'effetto sulle colture cellulari. Per mezzo di anticorpi o con l'immunofluorescenza è possibile identificare direttamente gli antigeni dell'herpes ma si tratta di metodiche costose, come la visione diretta delle particelle virali tramite la microscopia elettronica o la PCR.

Terapia

Per le forme lievi non è richiesta la terapia specifica mentre nelle infezioni sistemiche è possibile dare un farmaco antivirale specifico, un analogo dei nucleotidi che viene incorporato nelle cellule e fosforilato, quindi attivato. Dal momento che l'enzima in grado di attivare il farmaco è un enzima codificato dal virus, la terapia ha effetto quasi esclusivamente nelle cellule infette. Il dosaggio è 5 mg/kg/die EV o 2-3 g/die per os. La profilassi è indispensabile dei pazienti immunocompromessi, ed ecco spiegata in coloro che hanno un'elevata frequenza di recidive o complicazioni. Esistono anche altri farmaci come il valaciclovir che ha una cinetica di assorbimento migliore, o il foscarnet, un inibitore della DNA polimerasi virale. La vaccinazione attualmente non è disponibile.

VARICELLA ZOSTER

Il virus della varicella è un virus a diffusione ubiquitaria, che dopo aver dato la sua infezione primaria (appunto la varicella) può dare una forma acuta di riattivazione caratterizzata da una nevralgia localizzata alle radici nervose in cui è localizzato, e una eruzione cutanea di tipo herpetic localizzata al territorio di distribuzione del nervo interessato.

L'infezione primaria e epidermica, la varicella, si assume per vie respiratoria, e nonostante la produzione di anticorpi protettivi, non si ha una protezione dalle recidive, che nascono dalla riattivazione virale.

Clinica della varicella

Incubazione di quattordici giorni, poi eruzione di papule che rapidamente vengono sormontate da vescicole a contenuto sieroso e limpido, successivamente torbido. Entro qualche giorno sia l'evoluzione in croste che si distaccano senza lasciare cicatrici; caratteristicamente queste lesioni coesistono in vari stadi evolutivi, e interessano il tronco, poi il capo e gli arti, e anche le mucose. È presente prurito e è possibile la trasmissione al feto, dove il virus è causa malformazioni del cervello, degli occhi, degli arti. Negli adulti o negli immunocompromessi c'è possono essere importanti complicazioni a livello di vari organi. Nuova riga

Clinica dello Zoster

I prodromi sono di pochi giorni, con febbre malessere e dolore vivo in corrispondenza del metamero interessato. Quindi c'è una rapida comparsa di papule che evolvono in vescicole e pustole, raggruppate a grappolo su una estesa base edematosa, che perdurano per diversi giorni. L'evoluzione è a croste, ed è caratteristica la distribuzione strettamente limitata al metamero colpito dal virus. Più comune è una localizzazione toracica, meno frequenti quella cervicale, il trigemino, o la regione sacrale. Alcune complicazioni possono essere lo Zoster oftalmico, che può dare interessamenti oculari anche gravi (si può osservare in questo caso la presenza di lesioni cutanee a livello della punta del naso, indicative di un interessamento dell'occhio), lo Zoster oticus, che interessa il ramo sensitivo del nervo facciale, che ha anche una buona distribuzione all'orecchio esterno (in questo caso si ha una triade composta da vescicole nella zona dell'orecchio esterno, dolore intenso, e paralisi del facciale, condizione nota come sindrome di Ramsay-Hunt). Nuova riga dei pazienti immunocompromessi si possono avere estensioni sistemiche delle lesioni a carattere emorragico. Negli anziani è abbastanza frequente la possibilità di una neurite cronica post herpetica, a carattere persistente o parossistico.

La terapia con aciclovir, a dosaggio maggiore di quella dell'herpes semplice, è importante negli immunocompromessi o nei casi in cui le lesioni si estendono in modo simile alla varicella. Il farmaco è anche efficace per ridurre l'insorgenza della nevralgia post herpetica; questa può essere trattata con analgesici comuni, o all'occorrenza antidepressivi triciclici, che inibiscono la secrezione di sostanza P dalle terminazioni nervose.

HERPES VIRUS DI TIPO 6

È il responsabile della cosiddetta sesta malattia, che colpisce bambini di età inferiore a due anni, con un esordio di febbre alta per circa due giorni al termine della quale compare un rapido rash maculo-papuloso, di colore rosa, localizzato al tronco e al collo che dura uno o due giorni. Nella fase acuta sono dimostrabili antigeni virali, mentre gli anticorpi contro il virus sono presenti in tutti i soggetti di età superiore ad un anno. Non è necessaria nessuna terapia.

PAPILLOMAVIRUS

Si tratta di virus a DNA, di piccole dimensioni, con un tropismo particolare per gli epitelii, nei quali inducono proliferazione. Il virus provoca diverse lesioni di tipo papillomatoso, all'interno delle quali si possono identificare gli antigeni di diversi tipi di virus (circa 100); molti virus hanno una o più lesioni specifiche.

Verruche volgari

Sono la forma frequente di verruche, rappresentano circa il 70% di questo tipo di lesione. L'incidenza è massima nei bambini in età scolare o legioni adulti, e nei macellai e nei veterinari, anche se non è dimostrata la possibilità di un contagio dall'animale all'uomo. Sono perlopiù associate al virus di tipo 2, essi localizzano quasi sempre nella parte dorsale delle mani e delle dita. Sono papule rosee, esofitiche, di dimensione variabile da un millimetro a più di un centimetro, fino a formare ampie placche confluenti. Per la regola dell'isomorfismo, si possono formare nuove verruche nelle zone traumatizzate, come l'esempio di verruche periungueali che si sviluppano nei bambini che si mordono le dita (onicodistrofia). Nelle verruche si può osservare un aumento della cheratina soprattutto in corrispondenza dell'apice delle creste epidermiche, con le papille dermiche allungate e rivolte verso il centro della lesione. Un altro aspetto importante è la presenza di cheratinociti che presentano vacuoli nello strato granuloso e nella parte superiore dello strato spinoso: queste cellule sono un elemento discriminante dell'infezione da HPV, e si chiamano coilociti.

La diagnosi viene effettuata essenzialmente basandosi sull'aspetto clinico delle lesioni, che normalmente regrediscono nel giro di due anni; la risposta immunitaria umorale è essenziale per avere la regressione delle lesioni.

Verruche plantari

Sono seconde, come frequenza, alle verruche volgari: possono essere dovute al virus di tipo 1 (varietà semplice) o a quelli tipo 2 (varietà a mosaico).

Le lesioni semplici sono strutture esofitiche tonde, a limiti netti, con una superficie cornea cosparsa di piccoli punti neri, che corrispondono a capillari trombizzati. Spesso hanno una sintomatologia dolorosa.

Verruche a mosaico sono diverse verruche superficiali di dimensioni piccole e confluiscono in una grande placca cornea, ma rimangono identificabili come singole lesioni. A differenza dell'altro tipo di solito non provocano dolore ed è possibile la regressione spontanea entro un anno. Le righe della pelle (dermatoglifi) si interrompono in corrispondenza della loro superficie, a differenza dei tilomi.

Le caratteristiche istologiche nelle verruche plantari sono identiche a quelle delle verruche normali, e in più possono essere presenti all'interno del citoplasma delle cellule dello strato granuloso e spinoso, dei corpi da inclusione, tipici dell'infezione da HPV. In alcuni casi si repertano anche inclusi nucleari.

Verruche filiformi

Si chiamano anche verruche digitate, e sono frequenti nel sesso maschile nella zona della rasatura: l'inoculazione del virus avviene attraverso la rasatura stessa. Rispetto alle altre verruche hanno alcune differenze istologiche, come un allungamento molto marcato delle papille.

Verruche piane

I sierotipi coinvolti sono il 3 e il 10; si tratta di papule poco rilevate, lisce di colore rosso o giallastro, di 1-5 millimetri, per essenzialmente nel volto del dorso delle mani oltre che nelle ginocchia e nella faccia anteriore della tibia. È caratteristico il fenomeno dell'isomorfismo, ancor più che per le verruche volgari; una importante associazione si ha con l'immunosoppressione da qualsiasi causa, e nei soggetti normali la regressione è frequente e rapida, con fenomeni flogistici locali. Rispetto alle altre verruche infatti, si osserva un infiltrato flogistico dei linfociti nel terzo superficiale con alterazioni distrofiche dei cheratinociti. È importante la diagnosi differenziale con il Lichen Planus e nitidus.

Condilomi acuminati

Queste lesioni sono l'espressione dell'infezione del virus a livello dei genitali, e solo frequente patologia a trasmissione sessuale, diffusa del 1% della popolazione attiva degli Stati Uniti. Secondo alcuni studi, fino al 50% dei soggetti esaminati presenta il genoma dell'HPV nel tratto genitale.

Le lesioni sono popolose, ma molto allungate e molli con superficie verrucosa e di colore rosa salmone, a volte biancastro, localizzate e attivamente nel prepuzio o nel solco balano prepuziale nel maschio, mentre nella donna si ritrovano nella parte posteriore del vestibolo vaginale. Una localizzazione in sede perianale non è indicativa di rapporti sessuali di tipo anale ed è un'evenienza abbastanza frequente. I condilomi piccoli possono essere evidenziati con l'applicazione di acido acetico 5% e visualizzati con il colposcopio. Lo sviluppo di queste patologie è favorito dalla gravidanza e dai difetti dell'immunità, e si associano spesso ad altre malattie trasmissione sessuale. Normalmente hanno un andamento intermittente con periodi di recidiva e di remissione. I condilomi dal punto di vista istologico presentano acantosi, ma scarsa ipercheratosi; a differenza del carcinoma squamocellulare le cellule epiteliali alla disposizione ordinata e il distacco fra l'epitelio e il derma rimane netto. Né il derma inoltre si possono trovare segni di un modesto infiltrato flogistico.

In alcuni casi si può manifestare un condilomi gigante, che inizialmente esordisce come tutti gli altri, ma poi diventa localmente invasivo con caratteristiche simili a quelle di un carcinoma, come infatti oggi è considerato. Questa neoplasia è chiamata tumore di Brusckhe-Lowenstein, e si tratta probabilmente di uno stadio avanzato di mutazione delle cellule epiteliali indotto dalla presenza del virus.

Ai sierotipi 16 e 18, invece, non si associano i condilomi ma, con lo stesso meccanismo genetico, l'epitelio subisce una trasformazione maligna e si possono evidenziare inizialmente delle neoplasie intraepiteliali cervicali, e poi il carcinoma invasivo della cervice. L'associazione fra queste patologie e una eziologia virale, è stata fatta osservando la correlazione fra attività sessuale e numero di partner, e l'incidenza sia di condilomi che delle neoplasie cervicali.

Papulosi bowenoide

Questa condizione è strettamente associata all'infezione da HPV mitico 16. Si è aperta a livello penieno o vulvare, con papule multiple che possono anche essere confluenti, spesso precedute da una storia di condilomi. La differenza da altre lesioni meno importanti è data dal fatto che spesso, si osservano delle atipie cellulari e anomalie nell'architettura del tessuto, anche se la progressione carcinoma è rara.

Diagnosi di infezione da HPV

Sebbene la diagnosi clinica sia facile, ci sono numerosi test più possono essere efficaci nel dirimere i quesiti diagnostici:

Microscopia elettronica: si possono isolare particelle virali all'interno del nucleo dei cheratinociti infettati

Istologia: l'effetto specifico dell'infezione virale è la vacuolizzazione delle cellule infettate (coilocitosi).

Virologia: esistono dei kit per l'ibridazione molecolare con sonde a DNA, ed è possibile utilizzare anche la PCR, e anche metodiche più costose come l'immunofluorescenza

Terapia

Nessuna terapia specifica garantisce la guarigione: il presidio di prima scelta sono preparazioni al 10-20% di acido salicilico, a che in alcuni casi da risultati migliori alla crioterapia, che si basa sull'applicazione di azoto liquido fino a ottenere il congelamento della verrucosa e di un millimetro di tessuto circostante.

Per i condilomi il trattamento di elezione è l'utilizzo di una resina podofillinica, che viene applicato volte alla settimana, ma a un certo rischio oncogeno non che la rende contro indicata in gravidanza. Un altro presidio è l'elettrocoagulazione o il laser, oppure chemioterapici come il fluorouracile o la bleomicina.

POXVIRUS

Ci sono tre famiglie che interessano l'uomo:

Ortopoxvirus: vaiolo e vaccinosi

Parapoxvirus: ORF e nodulo dei mungitori

Virus del mollusco contagioso (MCV), classificato nei tipi 1 e 2, e di interesse dermatologico.

Mollusco contagioso

E' una comune patologia a trasmissione umana, che avviene per contatto diretto o con oggetti contaminati, come le piscine o i giocattoli nei bambini, dove c'è un picco di incidenza (un secondo picco si ha nell'età adulta dovuto alla trasmissione sessuale). Dopo un periodo di incubazione di uno o sei mesi si sviluppano delle lesioni cutanee tipo papule, ma lucide ed emisferiche, che hanno una zona centrale depressa (ombelicatura). Sono localizzate nelle sedi esposte come gli arti o il volto, oppure, in casa trasmissione sessuale, nelle zone genitali. È presente l'isomorfismo, e le lesioni raggiungono le dimensioni di un centimetro in due o tre mesi, con una risoluzione spontanea entro un anno. Nei soggetti immunodepressi, le lesioni assumono aspetti atipici con dimensioni molto grandi e resistenza alle comuni terapie. La diagnosi è quasi sempre clinica, ma istologicamente sia una caratteristica peculiare, cioè la proliferazione delle creste epidermiche verso il derma, e la presenza di ampie inclusioni citoplasmatiche che vengono chiamati i corpi del mollusco. La terapia è l'asportazione delle lesioni.

MANIFESTAZIONI CUTANEE DELL'AIDS

- **Dermatite seborroica:** è forse la principale manifestazione cutanea dell'AIDS conclamato, e si riscontra in oltre l'85% dei pazienti. Rispetto alla forma comune, ha caratteristiche di aggressività decisamente maggiori, è estesa e resistente alla comuni terapie.
- **Tossidermia morbilliforme:** si riscontra molto frequentemente, specie se è stato somministrato cotrimossazolo a scopo terapeutico. Si può avere anche **eritema polimorfo grave**.
- **Infezioni concomitanti:** candidiosi, herpes, leucoplachia villosa orale (un quadro particolare associato al virus di Epstein-Barr).
- **Qualsiasi malattia dermatologica può cambiare aspetto in corso di AIDS conclamato.**

3.3 INFEZIONI CUTANEE DA BATTERI

AFFEZIONI DA COCCHI

Impetigine volgare

Si tratta di una malattia molto contagiosa, provocata da cocchi, di cui si distinguono due forme:

Forma bollosa: provocata dallo stafilococco del fago II

Non bollosa: del ceppo A nefritogeno dello streptococco

La forma non bollosa e epidermica, è comune in estate anche se piccole epidemie si possono verificare in ogni stagione, di solito negli asili e nelle comunità. La lesione più comune è una piccola vescicola, sub cornea, molto fragile, con un alone eritematoso. Si rompe facilmente che fa fuoriuscire un liquido giallo marrone, e successivamente si forma una crosta. La lesione si estende in periferia, senza che si osservi una remissione della bolla iniziale. Le sedi più colpite sono il volto e gli arti, e alcune zone dove possono esserci punture di insetti, traumi, o infezioni da scabbia, possono ripetere le lesioni dell'impetigine.

Normalmente sono risparmiate le mucose e il palmo delle mani e la pianta del piede. Istologicamente la bolla è costituito da un distacco sub corneo, che si riempie di neutrofili e batteri. Il contatto con la terra, con la sabbia marina e il clima caldo umido, sono considerati fattori predisponenti. Spesso questa malattia può essere una complicazione della dermatite atopica, anche se non sempre facile distinguere le lesioni dell'impetigine da quelle della malattia di base.

Una complicazione grave dell'impetigine, o meglio della presenza di gruppi nefritogeni di streptococchi, può essere la glomerulonefrite post invasiva, compare media dopo una latenza di 18-21 giorni.

Nella forma bollosa, invece, l'esordio è caratterizzato da una bolla sub cornea di un diametro di qualche centimetro, relativamente più resistente, e tutto il corpo può essere interessato, inclusi i piedi e le mani. Essendo una infezione da stafilococchi, non si hanno complicazioni di tipo renale o reumatologico, ma si può avere una temibile necrosi epidermica stafilococcica del lattante, detta anche sindrome della cute ustionata, dovuta alla tossina TSST-1 dello stafilococco.

Patereccio

È una infezione stafilococcica della parte prossimale dell'unghia, di solito secondaria a piccoli traumi oppure ad una infezione cronica delle unghie. Si identifica per l'edema della valigetta, che diventa gonfia e dolente, e presto si forma una sacca di pus e il dorso. Per il trattamento sono indispensabili l'incisione e il drenaggio dell'ascesso.

Erisipela

Importante processo infettivo acuto che interessa il derma profondo e anche l'ipoderma, con una frequenza decisamente in aumento degli ultimi anni, a causa della diffusione delle resistenze agli antibiotici nei batteri. L'esordio è improvviso, acuto, con febbre brividi e malessere generale, che a volte nei bambini possono associarsi a convulsioni e dell'anziano a stato stuporoso. La lesione principale è una chiazza molto eritematosa, rilevata, a bordi netti con superficie liscia e sottile. Negli arti inferiori però si possono avere frequentemente bolle, e zone necrotiche. Talvolta processo si sposta da un punto all'altro (erisipela migrante), che il decorso è variabile, con possibilità di complicazioni gravi soprattutto livello renale e della milza, ma anche forme lievi a risoluzione spontanea.

Il responsabile è lo streptococco beta emolitico di gruppo A, favorito dalla stasi linfatica per la localizzazione gli arti inferiori, e dal diabete per la localizzazione al volto. È possibile fare una diagnosi clinica ma bisogna distinguere l'erisipela dall'eritema nodoso, dove manca la febbre e altre manifestazioni sistemiche. Se il processo interessa la gamba può entrare in dialisi differenziale con la trombosi o la gotta acuta.

Terapia: cefalosporine e macrolidi, di solito rapidamente efficaci. A lei e se il trattamento però si può avere un rapido peggioramento del quadro clinico, perché si verifica una particolare reazione detta reazione di Herxheimer, dovuta alla liberazione di tossine prodotte dalla lisi batterica.

Una possibile complicazione è la fascite necrotizzante, una pericolosa condizione che normalmente si verifica solo in soggetti con scadenti condizioni generali, con una evoluzione drammatica verso la necrosi dei piani muscolari e la complicazione in setticemia e tossiemia. L'utilizzo di FANS per il trattamento dell'erisipela può favorire questa complicazione.

Altre infezioni da cocchi di riscontro comune:

- **Flemmone:** chiamato anche cellulite, è un processo infettivo che interessa il derma profondo e soprattutto l'ipoderma. Comunemente diffuso gli arti inferiori, e nei diabetici, inizia con una placca eritematosa con linfadenite dolorante e bolle. Il decorso prevede l'ascessualizzazione della placca, che deve essere svuotato: nelle fasi iniziali può essere sufficiente la terapia antibiotica.

- **Ostiofollicolite:** pustole situate attorno allo sbocco di un follicolo pilifero, centrate quindi da un pelo. Si forma pus senza passare attraverso gli stadi bollosi. Compare a tutte le età, nella barba, nel cuoio capelluto, o nelle gambe delle donne che praticano la rasatura. La terapia antibiotica locale contro lo stafilococco è di solito efficace.
- **Follicolite profonda:** condizione di infiammazione di tutto il follicolo e della regione circostante, secondaria ad una infezione da stafilococco. Ci può essere un infiltrato granulomatoso, con un andamento in genere cronico e recidivante. In genere non colpisce il cuoio capelluto, ma se lo fa da origine ad un'alopecia cicatriziale.
- **Foruncolo:** infiammazione attorno al follicolo acuta a carattere suppurativo e necrotico, profonda fino all'ipoderma. È comune della pubertà, e inizia con un nodulo duro e dolente, eritematoso, che ha alla sommità una pustola, la quale spesso si rompe lasciando fuoriuscire il pus. I foruncoli possono essere isolati oppure raggruppati insieme (nel qual caso si chiamano favo), e sono più frequenti nel volto nel collo e nelle braccia. Diabete alcolismo e obesità sono considerati fattori predisponenti.
- **Pseudofollicoliti:** nei soggetti con capelli crespi, volte, si possono creare delle infiammazioni da corpo estraneo dovute ad un pelo molto curvo che rientra nella cute subito dopo la fuoriuscita dall'ostio. Queste infiammazione si possono verificare anche negli arti inferiori di donne che praticano la depilazione a strappo.
- **Idrosadenite:** fenomeno infiammatorio cronico che va incontro a colliquazione e cicatrice deformante, che colpisce le aree ricche di ghiandole sudoripare apocrine.

CENNI SULLE INFEZIONI DA MICOBACTERI

Lebbra

La lebbra è una malattia infettiva cronica con interessamento della cute e del sistema nervoso periferico. E' endemica in molti paesi tropicali, e sebbene il contagio sia facile, lo sviluppo della malattia dipende principalmente dalle condizioni immunitarie del soggetto e si può avere anche a molti anni di distanza dal contagio. Clinicamente il quadro è molto vario, e l'unico sistema attendibile per valutare la presenza in circolo del batterio, e quindi la probabilità di sviluppare la malattia, è il test con la reazione intradermica di Mitsuda, che funziona in maniera simile a quello alla tubercolina per la TBC.

La lebbra clinicamente manifesta può assumere uno spettro di quadri clinici compresi fra due forme cliniche: la lebbra Lepromatosa (LL) e la lebbra tubercoloide (TT). Nella prima la reazione immunitaria è negativa, indicando un deficit grave dell'immunità cellulomediata, mentre nella seconda è invece intensamente positiva.

Avremo quindi due quadri clinici principali:

Nella lebbra LL si hanno lesioni multiple, talvolta che coinvolgono tutta la cute, nodulari a margini sfumati. L'aspetto principale è quello di noduli duri, che a volte possono essere estesi a tutto il volto e dare un aspetto così detto "leonino". I nervi sono palpabili come cordoni duri, ma la sensibilità può essere conservata. Essendo questa forma associata d'un deficit dell'immunità, si ha il massimo della presenza dei batteri nelle lesioni.

Nella lebbra TT, che si osserva solo in zone endemiche, si hanno lesioni ipopigmentate, simbolo multiple con bordi lievemente rilevati, e una perdita precoce della sensibilità dolorifica. Le lesioni assumono un aspetto tipicamente granulomatoso, in quanto la reazione immunitaria è la manifestazione prevalente.

In mezzo queste due forme esiste una notevole quantità di quadri clinici intermedi a volte di diagnosi ardua. Il quadro è complicato dalla possibilità di presenza di reazioni leprose. Queste possono essere distinte in tipo 1 (che si verificano in corso di lebbra di tipo intermedio e che consistono in un'aria utilizzazione delle lesioni persistenti, talora con ulcerazioni delle stesse), e in tipo 2 (che si verificano in corso di lebbra del tipo LL, e consistono nella comparsa di eritemi nodosi).

A lungo termine il danno neurologico diventa la componente principale, a essi hanno dita a "salsicciotto" e paralisi in flessione degli arti ma anche disturbi alla visione per la paralisi dei muscoli oculari.

Dal punto di vista patogenetico, nelle forme ad alta immunità le lesioni hanno un aspetto granulomatoso, mentre in quelle con deficit immunitario le lesioni sono schiumose e colliquate. Nel primo caso di macrofago distrugge il batterio, e la reazione si forma in sede con un granuloma, mentre nel secondo caso macrofago è incapace di distruggere il bacillo e lo dissemina per tutto il corpo. La mancanza dell'immunità cellulare,

determina l'attivazione dell'immunità umorale, e questo può essere visto attraverso la produzione di anticorpi, che possono provocare una vasculite da IC.

Le diagnosi viene fatta per la presenza di lesioni caratteristiche e di anestesia dolorifica e termica, mentre la terapia si avvale di un presidio politerapeutico comprendente rifampicina, dapsone e clofazimina. Per le reazioni leprose si possono utilizzare antinfiammatori.

Tubercolosi cutanea

In questo paragrafo si parlerà di uno spettro di lesioni cutanee che si possono riscontrare in corso di infezione da *Micobacterium Tuberculosis*. Le lesioni possono essere distinte a seconda delle condizioni dell'ospite, (e quindi con compromissione o conservazione dell'immunità cellulomediata) e a seconda della provenienza del bacillo (e quindi in esogene ed endogene).

Forme esogene con compromissione dell'immunità cellulomediata

E' questa una forma molto rara in cui la prima infezione provoca un complesso primario cutaneo, con tutte le caratteristiche del complesso primario polmonare (quindi caseosi, linfangite e linfoadenite) ma localizzato nella cute. E' possibile nei genitali delle bambine che siedono per terra senza indumenti intimi nei Paesi del terzo mondo.

Forme endogene con compromissione dell'immunità cellulomediata

Tubercolosi orificiale: forma ulcerativa delle mucose e delle zone attorno agli orifici naturali, segno di un evento distruttivo di un organo interno, come per esempio una lesione genitale in seguito ad una tubercolosi renale

tubercolosi colliquativa: noduli cutanei simili a gomme che c rapidamente e lasciano fuoriuscire un materiale purulento e denso. L'infezione deriva da focolai viscerali e si diffonde per via ematogena.

Scrofolo: forma più comune di TBC cutanea, si ha quando il bacillo giunge alla cute da un linfonodo o dall'osso. Tipica all'angolo della mandibola, dove si forma una lesione cutanea infiltrata, dura, che poi successivamente si ulcera e forma una cicatrice retraente

Tubercolosi miliare acuta: forma rara, più frequente fra gli immunocompromessi

Forme esogene con conservazione dell'immunità cellulomediata

Si tratta essenzialmente della tubercolosi verrucosa, una lesione ipercheratosica verruciforme, che compare in genere sul dorso delle mani di persone esposte al contagio tramite la cute (macellai, veterinari, anatomopatologi). Il centro può andare incontro ad atrofia e il decorso è lentissimo. I micobatteri si ritrovano raramente sulla lesione.

Forme endogene con conservazione dell'immunità cellulomediata

Ci sono due forme: il lupus volgare e il lichen scrofulosorum. Il primo è una placca rosso-brunastra infiltrata, che contiene zone cicatriziali ed altre ulcerate, e si estende per ampie porzioni di cute, e le cicatrici possono avere esiti mutilanti in naso e orecchie. Si possono trovare in queste aree dei noduli giallo-brunastri, detti lupomi, di consistenza così molle che è possibile comprimerli con un oggetto acuminato (segno dello stecchino). Si tratta di aree estese di infiltrato granulomatoso.

Il lichen invece è una forma rarissima in cui compaiono, nel tronco, minuscole papula a struttura granulomatosa. Si ha per la diffusione di batteri da un focolaio linfatico o osseo.

LEISHMANIOSI

Affezioni cutanee e viscerali, di diversi tipi, causate da un protozoo (*Tripanosoma Leishmania*). Il ciclo vitale del parassita (che esiste in varie forme, ma non ci frega un accidente) parte nel cane, che è il serbatoio naturale come **amastigote**, poi viene trasferita ad un dittero della specie *Phlebotomus* (una zecca) nell'intestino del quale si ha la trasformazione a **mastigote, la forma ingettante**. Essa si trasmette all'ospite umano (o ad un altro cane) sia con la saliva della puntura che con le feci, che entrano in contatto con la ferita quando l'insetto viene schiacciato.

Nell'uomo i macrofagi catturano il protozoo e lo presentano ai T, sviluppando l'immunità cellulare, che è importante per la successiva evoluzione della malattia. L'infezione dura di solito 4 mesi, e nei soggetti immunocompetenti si riduce alla forma localizzata nel sito di infezione (**leishmaniosi cutanea localizzata o "bottone d'Oriente"**), mentre nei soggetti anergici i macrofagi disseminano il parassita dando luogo alla forma cutanea diffusa o alla forma sistemica viscerale (**Kala-Azar**)

- **Leishmaniosi cutanea localizzata:** il bottone d'oriente è una forma nodulare di circa 1 cm, indolente, che si presenta nelle parti scoperte dove è avvenuto l'inoculo, ricoperto di una squama aderente di colore giallo-rosso, che quando si stacca lascia sotto di sé dei fittoni cornei (segno di Montpellier). Col tempo si ulcera al centro e compare un alone eritematoso. Di solito, nel 95% dei casi, va incontro alla guarigione spontanea. Ci possono essere delle varietà meno comuni.
- **Kala-Azar:** nei soggetti con una scarsa immunocompetenza l'infezione si estende in forma sistemica con febbre, splenomegalia, pancitopenia e ipergammaglobulinemia. La lesione è una papula eritematosa a cui segue una pigmentazione scura e secchezza diffusa della cute (il nome della malattia significa "febbre nera").
- **Leishmaniosi cutanea diffusa:** endemica in India, questa forma segue il Kala-Azar dopo 1-3 anni dalla guarigione, e si manifesta con lesioni diffuse, infiltrative, o con noduli localizzati soprattutto al viso, che assume un aspetto leonino simile alla lebbra.
- **Leishmaniosi mucocutanea:** condizione del centro e del sud America, con localizzazione alle mucose nasali. Si può diffondere in questa sede sia per via ematogena, sia per il cattivo trattamento di lesioni cutanee preesistenti.

Istologicamente, nella forma bottonosa il quadro è granulomatoso, mentre nelle forme da anergia si ha una diffusione dei macrofagi per tutto l'organismo, ed essi contengono nel citoplasma migliaia di batteri.

La terapia delle forme localizzate è una iniezione intralesionale di antimoniato di N-metilglucamina al 30%, in 6-7 sedute settimanali. Per le forme viscerali e diffuse è utilizzabile l'itraconazolo per via orale.

3.4 MALATTIE A TRASMISSIONE SESSUALE

Si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie infettive, che hanno in comune l'epidemiologia di trasmissione sessuale. Gli agenti più frequentemente implicati sono:

- **Treponema pallidum (sifilide)**
- **Neisseria Gonorrhoeae (gonorrea)**
- Herpes simplex di tipo 2
- Papillomavirus (condilomi piani e acuminati)
- **Chlamidia Tracomatis** (D e K danno cerviciti e annessiti, L1, L2, L3 danno il **linfogranuloma venereo**)
- Candida albicans
- Trichomonas vaginalis
- **Haemophilus ducreyi (agente dell'ulcera venerea)**
- Altri agenti responsabili di infezioni genitali (E. Coli, Micoplasma hominis, Ureaplasma urealiticum, Gardnerella Vaginalis...)

L'epidemiologia delle malattie infettive a trasmissione sessuale risulta cambiata negli ultimi cinquant'anni, con una diminuzione delle classiche malattie infettive (sifilide, gonorrea, granuloma venereo, ulcera venerea), e un aumento dell'infezione da herpes, da papillomavirus, e le cerviciti non gonococciche). In generale comunque questo tipo di malattie risulta aumentato negli ultimi trent'anni.

SIFILIDE

Infezione cronica causata dalla treponema pallido, che coinvolge frequentemente ed estesamente la cute e le mucose. La trasmissione avviene per contatto diretto per via sessuale, oppure attraverso la placenta dalla madre al feto; il contatto tramite oggetti personali è decisamente raro.

Non si conosce la zona di origine del treponema, e da secoli si dibatte sull'area primitiva di diffusione della malattia; si sa per certo che ad un certo punto della storia, ossia alla fine del 400 durante le grandi esplorazioni coloniali, la sifilide compare in Spagna in forma epidemica, e si estende poi in tutta Europa e nei paesi dell'estremo oriente, portata dagli esploratori (che si erano evidentemente ben integrati con le popolazioni locali!). In Italia la sifilide ha avuto una dimensione di incidenza dopo la seconda guerra mondiale, e un aumento agli inizi degli anni 60, con la liberalizzazione della prostituzione. Nell'epoca recente si è assistito ad un nuovo calo di incidenza, e il serbatoio della malattia è rappresentato dalle prostitute e dagli omosessuali.

Clinica

① **Sifilide venerea.** Il treponema, che vive a basse tensioni di ossigeno, si riproduce attivamente all'interno dell'organismo, ma muore rapidamente al suo esterno, rendendola trasmissione quasi esclusivamente sessuale. Il primo contatto per ciò avviene con le mucose genitali, e si manifesta con una lesione caratteristica definita **Sifiloma**. Questa lesione, che compare nella sede di contatto (il glande, l'asta e i genitali esterni della donna) è essenzialmente unica, composta da un nodulo rosso scuro, con la superficie erosa, e il fondo eritematoso. I margini della lesione sono netti e duri, e caratteristicamente la lesione non è dolorosa. Ci possono essere diverse variazioni da questo quadro caratteristico, sia per forma che dimensione dei sifilomi. In ogni caso entro 4-6 settimane il sifiloma guarisce spontaneamente di solito senza nessun esito. Accanto a questo c'è una **linfoadenite satellite**, con linfonodi duri ma non dolenti, mobili e multipli.

La fase iniziale, in una minoranza dei casi, può accompagnarsi all'assenza di queste lesioni caratteristiche, di solito perché, assieme alla fase di incubazione, il paziente ha seguito una terapia antibiotica per altre cause, e questo impedisce la manifestazione della malattia, ma non la sua progressione. Queste forme di sifilide sierologicamente positive, ma senza l'obiettività clinica della prima fase sono dette **sifilide decapitata**.

La diagnosi delle lesioni in questa fase viene fatta attraverso l'osservazione e eventualmente l'esame diretto con il microscopio in campo oscuro, dove possono essere identificati i treponemi.

① **Periodo secondario (sifiloderma cutaneo).** Questa fase inizia circa due mesi dopo il contagio (in media trenta giorni dopo la comparsa delle lesioni iniziali) e si può prolungare per 2-3 anni, in circa il 25% dei pazienti non trattati. È caratterizzata dalla comparsa di lesioni polimorfe (dette appunto **lesioni polimorfe del periodo secondario**). Queste lesioni, che prendono nel complesso il nome di **sifiloderma cutaneo**, possono assumere vari aspetti morfologici, a seconda della lesione elementare caratteristica.

La lesione più precoce è la cosiddetta **roseola**, che si ha a circa 60-70 giorni dal contagio. Si tratta di un gran numero di macule rosse, di alcuni millimetri e non rilevate, di forma rotonda e con i limiti sfumati, che non desquamano. L'eruzione, che chi scompare in pochi giorni, non provoca prurito e non lascia esiti, ma si accompagna ad uno stato di malessere generale, con cefalea e dolori ossei notturni.

A 3-4 mesi dal contagio compare il **sifiloderma papuloso lenticolare**, un'altra eruzione diffusa che ha questa volta un aspetto di papule, di color rosso rame, con bordi netti e un orlo che desquama. Queste papule sono localizzate soprattutto a livello della pianta del piede e del palmo delle mani, dove possono formare delle placche confluenti, di colore grigio e male odoranti per l'intensa essudazione, definite **condilomi piani** (per la vaga somiglianza con la lesione dell'infezione da HPV). Anche per i condilomi possono esistere numerosi tipi morfologici (acneiforme, varicellare, impetiginoso, psoriasiforme, tanto per dirne alcuni).

Nei soggetti immunodepressi possono comparire questa fase delle lesioni molto più gravi, consistenti in papule ulcerate, di grandi dimensioni, accompagnate alla negatività delle reazioni sierologiche; questa forma si chiama **sifilide maligna**.

Ci possono essere anche delle lesioni sulle mucose orali e genitali, in genere di tipo maculare, o eritematoso, piccole o grandi. Nelle donne si possono avere anche delle alterazioni della pigmentazione cutanea, in genere localizzate al collo (collare di Venere), oppure alopecia a chiazze. Più raramente poi possono esistere lesioni a gli organi interni, come epatiti, paralisi dei nervi cranici, meningite o altro.

Le manifestazioni della sifilide secondaria in genere regrediscono dopo 1-2 mesi, ma nel 25% dei casi possono avere recidive, con lesioni più grandi e di difficile risoluzione.

① **Sifilide terziaria.** Dopo il periodo secondario, inizia una fase in genere asintomatica, chiamata anche **latenza tardiva** (per distinguerla dalla fase di latenza tra il primo e secondo periodo della sifilide, che si chiama anche latenza precoce).

Questa fase è destinata a rimanere tale nella maggior parte dei casi e le lesioni del periodo terziario sono oggi un evento rarissimo, sono poco numerose e in genere di un tipo solo, con aspetto cronico e degenerativo possono interessare la cute le mucose, ma anche altri organi.

A livello cutaneo, la lesione più frequente è rappresentata da noduli di colore rosso e di piccole dimensioni, che sono raggruppati in deformazioni ad anello, in cui i noduli sono alla periferia, mentre il centro subisce una reazione cicatriziale. Questi noduli tendono ad estendersi a partire dalla periferia, e sono localizzati soprattutto al volto e a gli arti inferiori.

Un'altra manifestazione molto frequente è rappresentata dalle **gomme cutaneo-mucose**, presenti in qualunque aria cutanea ma soprattutto in gambe ed avambraccio; all'inizio sono noduli duri a limiti netti, che aumentano di volume e aderiscono alle parti profonde della cute, ma poi formano una fistola dalla quale fuoriesce un materiale vischioso, di consistenza gommosa. Lentamente, rimane una ulcera di materiale

biancastro, cicatriziale, retratta e deturpante. Questa lesione è espressione di un **granuloma dermoipodermico**, che è poco colonizzato dai treponemi.

Altre manifestazioni possono coinvolgere gli organi interni:

- **Osteomuscolare:** gomme, poco frequenti, con andamento progressivamente distruttivo.
- **GE:** lesioni infiltrative con esiti sclerosanti in tutti i distretti dalla bocca all'ano
- **Cardiovascolare:** arteriti, specialmente aortici (aneurismi toracici)
- **SNC:** meningiti, e manifestazioni parenchimali come la tabe dorsale e la paralisi progressiva (**neuroluè**). Si arriva alla paralisi, a volte alla cecità (per compromissione dei nervi cranici) con alterazioni dell'umore e della personalità.

① **Sifile prenatale:** forma chiamata erroneamente congenita, si tratta dell'acquisizione in utero del treponema, Spesso l'infezione precoce in utero porta il feto a morte. Il feto infettato dopo l'8° mese può nascere senza malformazioni, ma sviluppare complicanze tardive.

Nei neonati si osservano i **sifilodermi**, in genere di tipo **pemfingoide** attorno alla bocca e **papulo-erosivi** nelle grandi pieghe cutanee. La mucosa nasale è interessata da una forma grave di rinite sieropurulenta ad evoluzione occlusiva (**corizza luetica**).

Se queste manifestazioni si osservano entro i due anni di vita si parla di **sifilide congenita precoce**.

La forma congenita tardiva invece si manifesta per lo più con esiti cicatriziali e malformazioni del naso, della tibia e anomalie dentarie (**stigmati della sifilide congenita**).

Diagnosi

- **Ricerca a fresco del treponema:** sulle lesioni primitive e secondarie, in campo oscuro
- **Diagnosi sierologica:** il mosaico antigenico del treponema comprende la **cardiolipina** (cross-reattività con gli autoanticorpi lupici), antigeni proteici di gruppo e di specie (questi specifici del treponema patogeno). Alcuni test rapidi come il **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory) si basano sulla flocculazione di una soluzione contenente anticorpi diretti contro questi antigeni, e sono a basso costo. Ci possono essere falsi positivi, e allora si usano le reazioni di emoagglutinazione con emazie di montone, dove è adsorbito il treponema.
- **Immunofluorescenza:** sensibile e specifica, ma costosa, con anticorpi diretti contro gli antigeni di gruppo del batterio.
- **ELISA:** le tecniche immunoenzimatiche vengono eseguite sul siero del paziente per la ricerca delle IgM specifiche, per dimostrare l'avvenuta infezione.
- **Test di agglutinazione e immunofluorescenza sul liquor:** permettono di escludere la neurosifilide, ma non ci sono test specifici per fare diagnosi di certezza di un interessamento del SNC.

Terapia

Penicillina G benzatina a singola dose (2 milioni di UI per la sifilide recente, 7 milioni di UI per la sifilide in fase di latenza avanzata).

Nella neuroluè si ricorre alla procain penicillina a concentrazioni di decine di milioni di UI per raggiungere la concentrazione terapeutica nel liquor.

Se il paziente è allergico alle penicilline, si usano le tetracicline.

La sifilide congenita si tratta con 50000 UI di penicillina.

Durante le prime 24 ore di trattamento si può avere la **reazione di Herxheimer**, un peggioramento dei sintomi generali tossiemici (febbre, brividi, mialgia, astenia) per la liberazione di antigeni e tossine dai treponemi morti. Se si verifica non si deve sospendere la terapia ma dare glucocorticoidi a dosaggio minimo necessario.

A cessazione della terapia non si deve ottenere necessariamente la negativizzazione della sierologia, che spesso rimane positiva anche a guarigione avvenuta.

GONORREA

Infezione della mucosa genitale che determina una **flogosi acuta purulenta**, con diversi quadri clinici a seconda dei tipi di pazienti:

- Maschio eterosessuale: uretrite anteriore
- Maschio omosessuale: proctite, prostatite, faringite (!)

- Femmina adulta con comportamento sessuale tipico: vulvo-vaginite con tendenza ascendente, quindi cerviciti ed annessiti fino alla PID (malattia infiammatoria pelvica)
- Femmina adulta con comportamento sessuale atipico: faringite, proctite
- Femmina prepubere: vulvovaginite (contatto delle parti intime con materiali infetti, come capi di biancheria non sterilizzati)
- Neonati di ambi i sessi: grave congiuntivite per infezione dal canale del parto.

Clinica

① **Maschio.** Si possono avere essudazioni uretrali di materiale sieroso, che nel giro di 1-2 giorni diventa abbondante, verdastro, e si accompagna a dolore e disuria. La **balanite** che spesso si verifica può avere esiti cicatriziali e quindi condurre a **fimosi** del prepuzio.

Se non trattata, entro 15-20 giorni la secrezione si attenua e diviene più fluida, a segno di una uretrite **posteriore**, con sintomi di tipo vescicale (pollachiuria, stranguria). Da qui il batterio si estende alle vescichette e alla prostata, con processi infiammatori anche gravi per la fertilità (epididimite) ma che si osservano raramente per via dell'efficacia delle terapie.

La **prostatite e l'epididimite** rispondono bene alle terapie, ma possono esitare in processi fibrotici che compromettono la funzionalità riproduttiva.

La **cowperite** (infiammazione delle ghiandole del Cowper) è caratterizzata dalla presenza di noduli dolenti con cute arrossata in sedere perineale.

Nel **maschio omosessuale** si può avere una essudazione anale intensa, con disepitelizzazione del canale ma scarsa sintomatologia.

① **Femmina.** Di solito il primo segno è una **endocervicite**, raramente acuta, di modesta entità con scarso essudato fibroso. L'uretrite è invece molto meno frequente che nel maschio, a causa del fatto che la trasmissione sessuale implica un contagio primitivo della cervice uterina e non dei genitali esterni (il batterio viene emesso dal maschio infetto assieme allo sperma e alle secrezioni uretrali, quindi durante il coito). Come nel maschio omosessuale ci possono essere proctite e faringite con gli stessi sintomi.

Le complicanze sono la **bartolinite**, specie a sinistra (tumefazioni del grande labbro che possono richiedere una incisione chirurgica), l'**endometrite** e l'**annessite**, che possono causare sterilità.

L'infiammazione dei genitali esterni è tipica della bambina che è venuta in contatto con indumenti non sterilizzati di adulti infetti.

① **Complicanze sistemiche:** sono assolutamente eccezionali, e dipendono dalla disseminazione ematica del gonococco:

- Artrite gonococcica, monolaterale del ginocchio (a possibile evoluzione anchilosante)
- Sepsi sistemica che si manifesta con numerose petecchie cutanee, in genere localizzate alle grandi articolazioni.

Diagnosi

Ricerca del gonococco nelle secrezioni, con colorazione blu di metilene e gram (negatività), in sede intracellulare (macrofagi e PMN). Se si trova, si fa isolamento colturale e identificazione del sierotipo con anticorpi monoclonali.

Terapia

Tetraciclina a 2 g/die per 7 giorni.

I casi resistenti con Spectinomina 2-4 g IM in singola dose.

In Italia non esistono attualmente ceppi resistenti.

Oggi l'infezione è ben controllata e la terapia è efficace, e le complicanze, soprattutto la sterilità, sono molto poco frequenti.

INFEZIONI DA CHLAMIDIE

Le clamidie sono batteri piccoli, parassiti intracellulari obbligati, che esistono in corpi elementari (intracellulari) e in corpi reticolari (infettanti)

Linfogranuloma venereo

Causato da sierotipi L1, L2, L3. E' una malattia comune nei Paesi tropicali, di incubazione di 3-4 settimane. Inizia con un lesione ulverativa, rossa e non dolente, localizzata alla sede di inoculo (il solco balano prepuziale nell'uomo e le grandi labbra o la vagina della donna), che scompare senza traccia.

Dopo pochi giorni compare una **adenite inguinale**, inizialmente da un lato, poi bilaterale, spesso associata a linfangite. Per fenomeni di aderenza ai piani circostanti, i linfonodi si fissano in una massa fibrosa e dura, ai lati del ligamento inguinale, e da esso separata in due lobi. Subentra poi una **fistolizzazione**, con fuoriuscita di materiale purulento e brunastro. Nel maschio si possono compromettere i linfonodi iliaci e realizzare un imponente edema del pene e dello scroto, nella donna e negli omosessuali si possono compromettere i linfonodi anorettali, con formazione di un edema duro del perineo (**estiomene**).

Si tratta con **tetracicline** 2g/die per tre settimane. Gli esiti stenotici a carico del retto si trattano chirurgicamente.

Altre infezioni da clamidia

Sierotipi K e D danno una normale uretrite o vulvo-vaginite, con epidemiologia tipica e una diffusione circa due volte maggiore dell'infezione gonococcica.

Nell'uomo si ha una uretrite di modesta entità, che compare a volte dopo la gonorrea (uretrite post-gonococcica) per la contemporanea inoculazione dei due batteri, dei quali la clamidia ha il periodo di incubazione più lungo.

Le complicanze sono al solito l'epididimite e la prostatite.

Nella donna si ha leucorrea, disturbi della cervice e perdite ematiche intermestruali. Le complicanze possono essere gravi e sono una delle prime cause di PID, fino alla peritonite pelvica.

Il trattamento è in genere agevole con le tetracicline.

TRICOMONIASI GENITALE

Il tricomonas provoca l'infezione genitale più frequente al mondo, con incubazione di 4 giorni – tre settimane, che si manifesta nell'uomo con una **uretrite sierosa**, nella donna con **leucorrea** sierosa e verdastra, che è il risultato di una cervico-vaginite ma che, portando il protozoo verso il basso, provoca anche una vulvite e una intertrigine del pube.

La diagnosi è agevole per la ricerca del treponema nelle secrezioni, meglio in campo oscuro. La terapia viene fatta con una singola dose di 2g di metronidazolo, a cui il tricomonas risulta estremamente sensibile.

ULCERA VENEREA

Causata da *Haemophilus ducreyi* (gram -), è una causa frequente di ulcere genitali nei Paesi in via di sviluppo, e in alcuni casi esiste in focolai epidemici nelle città occidentali per la diffusione con la prostituzione.

I maschi sono colpiti più delle femmine (forse è solo più facile la diagnosi).

Dopo 3-10 giorni di incubazione si manifesta una lesione papulosa e molle nella zona di inoculo, di 2mm-2cm, che si ulcera.

L'ulcera ha un alone infiammatorio che la circonda, un bordo frastagliato e un fondo giallastro facilmente sanguinante. Nel 50% dei casi la lesione iniziale viene complicata da una linfoadenite regionale, in genere monolaterale, che si fistolizza come nel linfogranuloma venereo.

Può insorgere anche una linfangite a carico dei linfatici dorsali del pene, che si presenta come un cordone eritematoso, dolente, con piccole tumefazioni lungo il decorso e la tendenza all'ascensualizzazione, chiamati **bubbonidi**.

CAP 4 APPROCCIO AL PAZIENTE CON PRURITO

Il prurito è un importantissimo sintomo in dermatologia, spesso patognomonico di affezioni cutanee ma con qualche eccezione.

La differenza tra dolore, solletico e prurito risiede nel livello di profondità da cui nasce la sensazione: > per il dolore, < per il prurito.

Cause:

- **fisico-chimiche**: svariate sostanze/fenomeni fisici che stimolano i nocicettori C ed A a livello della giunzione dermoepidermica
- **mediatori chimici**: (istamina, neuropeptidi, proteasi, oppioidi e PG) stimolano direttamente i recettori delle terminazioni nervose libere – importanti nei fenomeni allergici non dose-dipendenti
- **psicogena**: prurito centrale

Esame obiettivo

Nell'approccio al paziente con prurito conviene modificare la tradizionale scaletta della visita, cominciando in questo caso dall'E.O. per poi passare all'anamnesi, poiché molti pazienti tendono a riportare informazioni fuorvianti.

Si ricercano attentamente le lesioni da trattamento che comprendono:

- lesioni crostose aflogistiche, disposte in strie parallele, senza eritema intorno
- macchie brune ardesiache oppure biancastre
- lichenificazione della cute con approfondimento dei solchi cutanei
- peli troncati
- unghie lucenti per l'accumulo di lipidi asportati dalla cute grattata

successivamente si deve escludere la presenza di edemi (il liquido extracellulare travasato in abbondanza è urticante), epatosplenomegalia (le affezioni epatiche comportano accumulo di sali biliari, che sono tra le sostanze chimiche endogene in grado di provocare il prurito) e affezioni tiroidee

Anamnesi

Visto che il prurito è soggettivo solo con essa si possono ricavare le caratteristiche come:

- **intensità**
- **ritmo circadiano**: se il prurito è solo notturno può trattarsi di scabbia (perché l'acaro scava di notte) o di prurito psicogeno
- **manifestazioni atopiche** eventualmente associate

Eziologia

A parte le neoplasie cutanee e le affezioni cutanee virali, **quasi tutte le malattie della pelle** danno prurito: di fronte a un paziente di età avanzata sospettare sempre la xerosi (secchezza delle cute dovuta alla diminuzione del film idrolipidico di superficie), che risponde bene al trattamento con saponi basici e oli emollienti.

In caso di **sospetto prurito psicogeno (prurito “sine materia” localizzato agli arti)** richiedere una consulenza psichiatrica.

Il **prurito da causa organica** invece riconosce diverse cause:

- Ittero o colestatici intraepatica (ALP, GGT, bilirubina, transaminasi, dosaggio degli acidi biliari)
- Uremia (uremia)
- Neoplasie linfoproliferative (es. L. di Hodgkin) → emocromo con formula, esame dei linfonodi
- Neoplasie mammella, stomaco, altre
- diabete mellito (Hb, Hb glicata, insulina)
- gotta
- micosi fungoide
- policitemia rubra vera (micosi fungoide)
- Anchilostomiasi e ossiurasi intestinali (test diagnostici sierologici, scotch test)
- Cocaina, oppioidi, farmaci (anamnesi)

- anemia ferripriva
- insufficienza venosa/edema cronico e altre vasculopatie (edemi)
- Intossicazioni alimentari
- Allergia a parassiti animali (non parassitano la cute umana, ma provocano una reazione irritativa allergica) come gli schistosomi che vivono nell'acqua di mare (prurito del pescatore di vongole) e nell'acqua dolce (prurito del nuotatore)

il prurito organico NON recede dopo un bagno con H₂O e sale da cucina

CAP 5 DERMOPATIE ALLERGICHE, AMBIENTALI E PROFESSIONALI

Classificazione

- + Dermopatie che richiedono interventi d'urgenza**
 - Shock anafilattico
 - Reazioni da farmaci
 - Reazioni da puntura di imenottero
 - Sindrome orticaria-angioedema
- + Dermopatie professionali**
- + Dermopatie a patogenesi prevalentemente allergica**
- + Dermopatie ambientali**

SINDROME ORTICARIA-ANGIOEDEMA

L'orticaria, una delle dermatosi più comuni (fino al 20% della popolazione può presentarne almeno un episodio nel corso della vita), è un'affezione pruriginosa caratterizzata dalla comparsa nella cute di pomfi, che sono altamente specifici di malattia, pur senza essere patognomonici (90% specificità: si possono trovare anche nella dermatite erpetiforme).

Il pomfo è una lesione tipicamente fugace (scompare senza lasciare traccia entro 24h dall'esordio), di colore rosso o bianco, circondata da un alone iperemico, di forma, numero, sede ed estensione assai variabili. Si accompagna sempre a prurito ed è causato da una risposta vascolare consistente nell'aumento della permeabilità, dovuto alla liberazione di mediatori chimici vasoattivi (istamina e istamino-simili). Mano mano che l'edema aumenta, i vasi sanguigni vengono compressi e il colore del centro della lesione vira verso il bianco. Le dimensioni dei pomfi non sono indicative della causa ma possono comunque fornire un sospetto diagnostico: ad es. pomfi molto grandi sono più tipici dell'orticaria acuta, più spesso da farmaci, ma ciò non deve essere preso come regola.

Se la medesima risposta edemigena si attua a livello del derma profondo e del sottocutaneo allora si realizza l'angioedema, che al contrario del pomfo è poco o nulla pruriginoso, poiché a questo livello scarseggiano sia i mastociti che le terminazioni nervose libere. È inoltre aflegmasico, localizzato per lo più al viso, alle mani e ai piedi, ma anche a livello degli organi profondi come il canale alimentare e la glottide, mai improntabile.

Le due entità, pomfi-orticaria e angioedema, vengono accomunate in un'unica sindrome poiché la loro associazione è molto frequente. Dell'angioedema esiste anche una forma ereditaria, caratterizzata dal deficit congenito dell'inibitore della C-I esterasi.

Classificazione

In passato si adoperava per classificare la SOA un criterio clinico-cronologico, distinguendo una forma acuta e una cronica (di durata > 6 settimane), quest'ultima a sua volta distinta in cronica-continua, ricorrente (se i pomfi compaiono a intervalli di uno o più giorni) e intermittente (intervalli di uno o più mesi).

Attualmente si preferisce adoperare il criterio eziopatogenetico:

- + SOA a patogenesi immunologia:**
 - da IgE
 - da IMC
- + SOA a patogenesi non immunologia**
 - da attivazione diretta dei mastociti
 - da attivazione diretta del C'
 - da attivazione del sistema kallikreina-bradichinina
 - da agenti fisici
 - forme NAS

Aspetti generali

I pomfi si sviluppano in breve tempo e scompaiono di regola in poche ore: al contrario di quelli che compaiono nell'eczema, qui il prurito è accompagnato da altre sensazioni come bruciore, dolore o formicolio. Alla sintomatologia cutanea si associano talora segni sintomi sistemici, per lo più a carico delle prime vie aeree, digestive e delle articolazioni.

Il quadro istopatologico è superfluo per la diagnosi, tranne che in alcune forme vasculitiche o da agenti fisici; comunque i reperti presenti in una lesione pomfoide sono: edema del derma superficiale, con dilatazione vascolare e rigonfiamento endoteliale e infiltrato perivascolare di linfociti, monociti ma anche granulociti.

Con tecniche di immunofluorescenza è possibile mettere in evidenza la MBP, presente nei granuli degli eosinofili: essi hanno un ruolo patogenetico soprattutto nell'orticaria da pressione.

Nell'orticaria vasculitica si riscontra nel contesto della parete vasale il tipico quadro della leucocitoclasia.

Patogenesi

Distinguiamo 2 meccanismi patogenetici particolari:

Immunologici

SOA sostenute dalla formazione di IgE specifiche: è la classica orticaria allergica, dove il pomfo rappresenta il risultato del cross-linking delle IgE a livello della membrana del mastocita o del basofilo indotta dal contatto con l'allergene. Tale aggregazione produce la liberazione di mediatori preformati (come le amine bioattive) e sintetizzati de-novo. Gli allergeni più frequentemente coinvolti sono pollini, inalanti, lieviti e (in misura ridimensionata rispetto al passato) alimenti; talora sono chiamati in causa anche farmaci come la penicillina, ormoni (insulina), enzimi, sieri eterologhi e veleno di imenotteri.

SOA da IMC: quando gli IMC oltrepassano una soglia limite cominciano a depositarsi nel derma e nella tonaca sub-intimale dei vasi, attivano la cascata complementare o interagiscono con le membrane dei fagociti mononucleate. I frammenti attivi derivati dall'attivazione del C' sono il C2b (che ha attività bradichinina-simile), il C3a e il C5a che hanno azione vasodilatante e inducono la degranolazione del mastocita attraverso uno specifico recettore di membrana; i fattori liberati dal mastocita sono sia vasoattivi che chemiotattici e i neutrofili e gli eosinofili richiamati in loco perpetuano il danno tissutale.

Possono dare orticaria con questo meccanismo alcune infezioni virali (mononucleosi infettiva, epatite B e C), batteriche (stafilo- e streptococcie, infezioni da micobatteri e da clamidie), miceti, ma anche Ag nucleari come in corso di LES o altre connettiviti, malattie neoplastiche e soprattutto linfoproliferative e infine le crioglobulinemie

Non immunologici

Il caso più comune è l'attivazione diretta dei mastociti cutanei: i meccanismi più comuni con i quali si può indurre una degranolazione spontanea sono la modificazione dei lipidi di membrana, la lisi enzimatica di alcune proteine di membrana o la semplice presenza in queste sostanze di domini amminoacidici simili al frammento Fc delle Ig.

Ci può essere anche l'attivazione non immunologica del C', che può avvenire ad opera di farmaci, mezzi di contrasto, derivati batterici, la proteina A degli stafilococchi e il veleno di alcuni serpenti.

La SOA da attivazione del sistema delle kinine è sostenuta dalle proprietà vasodilatanti, permeabilizzanti e stimolanti le terminazioni nervose di queste sostanze: la più importante kallikreina plasmatici attivata è il fattore XII di Hageman.

Per quanto riguarda l'orticaria da salicilati e altri FANS che condividono la caratteristica di inibire la ciclossigenasi, si ipotizza che questa intolleranza sia dovuta all'aumentata produzione di leucotrieni conseguenti all'aumentata disponibilità di acido arachidonico, a sua volta dipendente dal blocco della via ciclossigenasica.

ORTICARIA CRONICA IDIOPATICA (OCI)

Forma più frequente di tutte (70-80% del totale), che si distingue per la comparsa giornaliera per almeno 6 settimane di un'eruzione pomfoide accompagnata o meno da angioedema, in cui l'agente scatenante non è identificato.

Il decorso è imprevedibile: spesso si hanno episodi di riacutizzazione nei quali compare angioedema a livello delle labbra e delle palpebre in particolare.

Eziopatogenesi

In ¼ dei casi si possono individuare fattori eziologici implicati ma il loro reale impatto sulla patologia non è ben quantificabile: probabilmente essi devono essere considerati eventi associati o aggravanti piuttosto che fattori causali.

Tra i farmaci vanno considerati le penicilline, che agiscono attraverso un meccanismo allergico, e i salicilati, che agiscono tramite il blocco della via ciclossigenasica; l'aspirina, in particolare, deve essere sconsigliata perché può far precipitare un attacco di orticaria acuta.

Gli alimenti pure possono agire con un meccanismo allergico (pesce, uovo, latte, castagne – cross-reazione con le proteine del lattice), oppure con l'attività istamino-liberatrice diretta (fragole e crostacei); possono però essere responsabili non gli alimenti direttamente ma i conservanti usati, come sodio benzoato, salicilati, solfiti ecc...

Le infezioni che più spesso sono correlabili alla OCI sono l'epatite A e B, la mononucleosi infettiva, la coxsackiosi, i focolai infettivi ad andamento cronico, la parassitosi intestinale e, secondo le ultime ipotesi, l'infezione cronica da H. pilori, ma i dati sono contrastanti.

Il veleno di imenotteri può provocare, insieme al molto più importante shock anafilattico un'orticaria acuta assai importante.

L'associazione dell'OCI con malattie sistemiche è nota da tempo: il 15% circa dei pazienti è affetto da LES o da tiroidite linfocitaria autoimmune (di Hashimoto). Recente è invece la scoperta nel siero di questi pazienti di autoAb appartenenti alla classe IgG rivolti verso le IgE oppure verso il loro recettore ad alta affinità presente sui mastociti, oltre a un mediatore non citochinico dotato di azione istamino-liberatrice anche nei soggetti normali. Questo gruppo di pazienti con OCI rappresenta fino al 40% del totale e deve essere considerato come affetto da una patologia autoimmune, tanto più che presentano elevata incidenza di alcuni aplotipi HLA. Questi pazienti mostrano reattività intradermica dopo inoculazione di siero autologo, nei periodi di maggiore attività.

Per quanto riguarda l'orticaria psicogena, è accertato che il SNC può esercitare un'azione urticariogena tramite neuropeptidi liberati dalle terminazione nervose sensitive.

Diagnosi

La diagnosi clinica è facile: più difficile invece è l'individuazione dei fattori eziologici responsabili. La raccolta di dati anamnestici è essenziale per stabilire il tipo di alimenti assunti dal paziente, i farmaci assunti e il tipo di attività lavorativa.

Qualora si evidenziassero lesioni pomfoidi che non recedono nell'arco delle 24h e lasciano esiti pigmentari permanenti occorre sospettare l'orticaria vasculitica.

Sono di aiuto esami laboratoristici come:

- ❖ **PRIST**: dosaggio IgE sieriche totali
- ❖ **RAST**: dosaggio IgE sieriche specifiche (utile rilevare quelle verso le β -lattamine e/o alcuni cibi, data la loro frequenza)
- ❖ **PRICK test**: test di intradermoreazione che prevede l'inoculazione di una serie di allergeni e la verifica dell'entità della reazione, che si fa misurando il diametro di un pomfo; questo test non può essere eseguito in fase acuta per il fenomeno del dermografismo, che produce tutti falsi positivi (positività del controllo con NaCl).

In caso di angioedema importante o comunque predominante è opportuno effettuare uno studio del C'.

Terapia

L'ideale sarebbe l'identificazione sicura e il conseguente allontanamento della causa, prima di passare alla terapia farmacologica, la quale è soltanto sintomatica, palliativa, ma comunque utile anche dopo l'allontanamento dell'agente scatenante, perché il paziente prova sollievo durante il periodo necessario per lo smaltimento dello stesso.

I pazienti dovrebbero seguire una dieta ipoallergenica, evitando tutti i cibi potenzialmente urticariogeni: se questa misura ha successo i cibi possono essere reintrodotti uno per volta, per verificarne le conseguenze.

Anche i farmaci dovrebbero essere sospesi, nei limiti del possibile (ad es. salicilati e altri FANS, ACE-inibitori, codeina), insieme ad altri fattori come stress fisici ed emozionali.

La terapia farmacologica si basa su sostanze in grado di antagonizzare a vari livelli i mediatori prodotti:

- **antistaminici anti-H₁**: *terfenadina, astemizolo, loratadina, cetirizina, acrilastina* ecc... sono i farmaci di prima scelta perché presentano un trascurabile potere sedativo-ipnotico (paragonabile a quello del placebo) e hanno un'emivita sufficientemente lunga. La terfenadina interferisce con i composti imidazolici
- **doxepina**: antidepressivo tricyclico dotato di attività antistaminica, particolarmente indicato nell'orticaria psicogena associata ad ansia o depressione
- **stabilizzanti di membrana**: *chetotifene, oxatomide*; indicati nel sospetto di un'azione diretta sul mastocita da parte dell'allergene; in questo gruppo si può includere anche la nifedipina, che diminuisce l'afflusso intracellulare di calcio, essenziale per ogni processo di esocitosi e degranolazione cellulare
- **anticomplementari antistaminici**: es. *cinnarizina*, che ha anche un'attività antiserotoninergica ed è particolarmente utile nell'orticaria serotoninergica

ORTICARIA DA CAUSA FISICA

Gruppo di orticarie scatenate da uno stimolo fisico ben riproducibile e direttamente applicato sulla cute. Le lesioni tendono a svilupparsi entro pochi istanti dall'applicazione dello stimolo.

Le orticarie fisiche si classificano in base allo stimolo in grado di evocarle.

O. demografica o "fittizia"

è la più frequente, diffusa soprattutto tra le donne, e insorge in sede di confricazione; può essere o meno accompagnata da prurito e regredisce del tutto spontaneamente entro un'ora. Può associarsi a malattie come diabete, tireopatie mastocitosi, sindrome ipereosinofila, parassitosi oppure altre forme di orticaria fisica.

L'Ag non è stato identificato anche se questa forma può essere trasferita ad individui sani mediante IgE specifiche adese alla membrana dei mastociti.

SOA da pressione

I sintomi iniziano in questo caso solo 4-8 h dopo l'applicazione dello stimolo, tipicamente nelle zone di maggiore compressione da parte di indumenti elastici, oppure a livello delle mani dopo aver usato il martello o portato oggetti pesanti, o a livello di mani o piedi dopo aver camminato o seduto a lungo. Questa forma non è pruriginosa ma ben si apprezza stringendo la cute tra due dita e verificando che assume un aspetto a buccia d'arancia. La diagnosi si fa con l'anamnesi e con il test da pressione (applicazione di un peso di 8 Kg sulla coscia per 10' e controllo dopo 4-6-8-12-24).

O. "a frigore"

Comparsa di pomfi e/o angioedema dopo esposizione al freddo (aria, acqua, oggetti compreso il cibo, che può determinare edema delle labbra e delle mucose. Può esordire a qualsiasi età, senza particolare predilezione per il sesso.

Si distinguono 2 gruppi principali:

- **OF familiare**: rara, AD, compare si dalla prima infanzia e dura tutta la vita; è innescata solo dal contatto con aria fredda e può accompagnarsi a sintomi sistemici (febbre, artralgie, sudorazione); esistono 2 varianti, quella immediata sistemica e quella ritardata localizzata
- **OF acquisita**: più frequente, le lesioni si sviluppano indiscriminatamente su tutte le superfici a contatto con il freddo, in tutte le sue forme; la forma principale in questo caso è quella immediata, in cui i pomfi compaiono entro pochi minuti e persistono per 1-2 h, potendo essere accompagnati da sintomi sistemici come dispnea, cefalea, astenia, tachicardia e vertigini. È idiopatica ma ne esiste una forma secondaria associata a crioglobulinemia. È stato dimostrato il ruolo patogenetico certo dei mastociti e dei mediatori da loro prodotti, tra cui va incluso anche il TNF, che è responsabile del corteo di sintomi sistemici.

O. da calore

Il range di temperatura in grado di poter indurre la formazione di pomfi in questa sede varia da 38 a 55 °C. da punto di vista patogenetico, il calore può indurre la formazione di sostanze in grado di degranulare i mastociti o, seppure più raramente, di attivare il C'.

O. colinergica

I pomfi compaiono in particolare nella metà superiore del tronco, nel collo e nella parte prossimale degli arti, mentre sono risparmiate ad es. il volto, le ascelle e le regioni palmoplantari: sono circondati da un alone eritematoso e sono provocati dall'esercizio fisico con la conseguente sudorazione, dal passaggio brusco a un ambiente caldo, da uno stress psichico oppure da una doccia calda. È presente in genere un forte prurito. La sintomatologia in genere migliora durante l'estate.

Il meccanismo patogenetico non è noto ma si sa che tutti gli stimoli efficaci sono mediati da fibre colinergiche (→ da qui il nome) e che l'acetilcolina è in grado di indurre la degranolazione mastocitaria agendo su uno specifico recettore di membrana.

Il test provocativo in questo caso si fa inoculando nel derma 0,01 mg di metacolina in 0,1 ml di fisiologica e verificando la comparsa di un pomfo circondato da un alone eritematoso satellite.

Anafilassi da es. fisico

In questo caso, oltre a orticaria e angioedema con prurito abbiamo anche broncospasmo e ipotensione, pertanto un quadro sovrapponibile a quello dello shock anafilattico. Sono coinvolti nella patogenesi mastociti e istamina; non è ben chiaro il rapporto di questa forma di orticaria con l'assunzione di cibo ma è accertato che c'è un rapporto significativo con il consumo di crostacei e sedano.

O. acquagenica

Variante molto rara in cui i pomfi compaiono per il semplice contatto con acqua, a qualunque temperatura essa si trovi; macroscopicamente essi sono simili a quelli dell'orticaria colinergica, avendo prevalente disposizione perifollicolare e compaiono dopo 3-30' (scomparsa in 10-60').

La reazione sembra mediata dagli stessi fattori dell'O. colinergica, infatti la diagnosi differenziale va fatta con questa forma e con il prurito acquagenico (in cui non c'è una manifestazione clinica tangibile e si ha risoluzione dopo appena 10').

O. solare

In questo caso basta l'esposizione al sole, o anche a qualsiasi altra fonte di radiazioni elettromagnetiche (di lunghezza d'onda compresa tra 290 e 700 nm) per determinare lo sviluppo di pomfi nel giro di 1-3', preceduti da eritema e accompagnati da prurito. L'ipotesi patogenetica più probabile è la formazione fotoindotta di un allergene nella cute, infatti questa forma di O. è trasferibile con le IgE.

Con test diagnostici si può determinare anche la lunghezza d'onda in grado di causare il pomfo.

Angioedema vibratorio

In questo caso la formazione di pomfi è scarsa rispetto all'angioedema, che compare 2-5' dopo lo stimolo vibratorio (massaggio, guida in motocicletta, uso di martello pneumatico ecc...) e persiste fino al giorno seguente.

ANGIOEDEMA EREDITARIO (AEE)

Malattia AD dovuta a deficit dell'inibitore della prima frazione del C' (C1-INH), caratterizzata dalla comparsa improvvisa di edemi acuti potenzialmente in ogni parte del corpo, scatenata per es. da un evento traumatico o uno stress. Gli edemi possono protrarsi anche per 5 gg, generalmente non sono accompagnati da orticaria bensì da disturbi GE (vomito, dolore addominale e contrattura muscolare fino a simulare il quadro di addome acuto). La complicanza più grave rimane comunque l'edema laringeo.

Si distinguono 2 varianti fenotipiche della malattia: nella prima (85% dei casi) c'è un deficit quantitativo della proteina, nel secondo qualitativo.

La comparsa dell'edema è determinata dalla produzione del frammentino C2b e dall'attivazione del sistema delle chinine plasmatiche.

La diagnosi è confermata dalla riduzione del C1-INH ma anche del C2 e del C4.

Negli ultimi 20 anni sono emerse forme di angioedema clinicamente uguali alla forma ereditaria ma con anamnesi familiare negativa e insorgenza dopo 40 in pazienti con malattie linfoproliferative o neoplastiche oppure con Ab della classe IgG o IgM bloccanti l'azione del C1-INH.

Diagnosi differenziale: sindromi che includono nel loro corteo sintomatologico edemi a mantellina (es. sindrome della vena cava superiore, sindrome da carcinoide).

ORTICARIA VASCULITICA

Si distingue per la presenza all'esame istologico di una vasculite necrotizzante leucocitoclasica (per leucocitoclasia si intende la presenza di frammenti di PMN nel contesto della parete del vaso).

I pomfi sono di piccole dimensioni, durano 2-3 giorni, possono accompagnarsi a dolore e lasciano talvolta macchie purpuriche permanenti; il prurito invece è in genere molto modesto. Possono esserci invece segni sistemici come febbre, artralgie, dolori toraco-addominali, GN e uveite, evidenziati anche dal contemporaneo movimento della VES e nella metà dei casi da ipocomplementemia.

Attualmente all'origine dell'OV si pone un meccanismo di ipersensibilità di tipo III, mediato da IMC, con una probabile reazione tipo fenomeno di Arthus – malattia da siero, per cui gli IMC attivano il C' e determinano la produzione di anafilotossine che liberano istamina dai mastociti e richiamano leucociti in loco accentuando il danno vasale.

È utile un inquadramento generale del paziente perché alcune forme di OV sono associate a sindromi sistemiche autoimmuni o a infezioni da EBV/HBV.

ORTICARIA DA CONTATTO

È prodotta dal semplice contatto della cute sana con sostanze rapidamente riassorbibili: la reazione cutanea si attua nel giro di 20-30' o più se il riassorbimento è lento.

Su base clinica si distinguono reazioni cutanee localizzate, reazioni extracutanee (a carico di albero bronchiale, congiuntiva, orecchio, prime vie aeree, vie digestive) e reazioni sistemiche anafilattoidi (eritema, allergie).

Su base patogenetica invece si distinguono:

- ✚ **forme immunologiche:** ci deve essere una pregressa esposizione senza sintomatologia; in questo caso la reazione cutanea è da imputare alla liberazione di istamina o all'attivazione del C' per via classica. Di particolare importanza in campo medico per la sua sempre più frequente osservazione è l'allergia al lattice, che può assumere vari gradi di gravità, dalla semplice orticaria da contatto fino alla vera e propria anafilassi. La reazione è mediata da IgE specifiche dirette contro le proteine del lattice; il rischio di anafilassi è maggiore nelle categorie più a contatto con il lattice (personale medico-sanitario, pazienti costretti a subire molti interventi chirurgici, addetti alla lavorazione della gomma)
- ✚ **non-immunologiche:** in questo caso le sostanze agiscono direttamente sulle cellule bersaglio, sui vasi del derma, oppure liberando istamina o altre sostanze vasoattive; l'elenco di tali sostanze è sempre più lungo e comprende farmaci, alimenti, bevande, sostanze vegetali, prodotti industriali, derivati epidermici di animali, secrezioni e liquidi biologici
- ✚ **da meccanismo incerto:** es. orticaria da ammonio persolfato (sostanza usata per decolorare i capelli)

Per la diagnosi ci si avvale dell'anamnesi, focalizzando l'attenzione sui comportamenti del paziente dopo l'esordio dei sintomi, sui test epidermici e intradermici: i primi vanno eseguiti su cute sana e, solo se negativi su cute scarificata.

Per diagnosticare l'allergia al lattice è sconsigliabile il test d'uso perché può indurre una grave anafilassi: pertanto si pratica l'intradermoreazione con l'eluato del guanto.

PATOLOGIA CUTANEA DA FARMACI

Secondo la definizione dell'OMS, una reazione avversa da farmaci è "...qualsiasi evento inatteso e non voluto che si verifichi alle dosi abitualmente impiegate a scopo di terapia, diagnosi o profilassi..."; si tratta di una definizione che non prende in considerazione il meccanismo patogenetico ma si rivela particolarmente utile nell'ambito della farmaco-vigilanza.

In questa definizione s'intende per uso di farmaci, un uso sistemico, non topico, poiché in quest'ultimo caso siamo nell'ambito delle dermatiti da contatto.

Gli effetti indesiderati dei farmaci possono essere distinti in due grandi gruppi:

+ tossici (più comuni)

- da sovradosaggio
- da interazione farmacologia
- da alterazione dei parametri farmacocinetici
- da interazioni metaboliche
- da difetti enzimatici

+ reattivi

- allergici (mediati da IgE, CMI o IMC)
- non allergici (meccanismi extra-immunitari come attivazione aspecifica delle vie effettrici)

un effetto comparso in concomitanza con la prima somministrazione di un farmaco non è quasi mai attribuibile al farmaco stesso perché, indipendentemente dal meccanismo patogenetico in causa, è necessaria una prima dose per consentire l'accumulo o la sensibilizzazione.

Fattori in causa

Le reazioni avverse possono essere considerate l'esito di un processo multifattoriale:

+ paziente: un paziente informato e cooperante riduce notevolmente i rischi connessi con la ridotta compliance, quali il sovradosaggio; ma anche modificazioni geneticamente determinate della risposta farmacocinetica e farmacodinamica concorrono a modificare il rischio ed è proprio di questo che si occupa la farmacogenomica. Alcuni dati sono già noti in questo senso, come il deficit di N-acetil transferasi responsabile della *sindrome di Lyell* e di una *sindrome Lupus-like*. Queste variazioni genetiche sono sospettate essere la causa delle reazioni idiosincrasiche, rare, pericolose, non mediate immunologicamente e non prevedibili con studi su modelli animali. È stata documentata anche l'associazione con alcuni antigeni MHC

+ fattori concomitanti: un'anamnesi positiva per reazioni avverse rappresenta ovviamente un grosso fattore di rischio per future reazioni allo stesso farmaco o ad altri strutturalmente analoghi; una storia di malattie autoimmuni, di neoplasie ematologiche o la radioterapia recente ugualmente predispongono allo sviluppo di reazioni cutanee quasi sempre severe. L'esposizione al sole costituisce la conditio sine qua non per lo sviluppo di reazioni da ipersensibilità. Ancora, e si potrebbe continuare per molto, è ben documentata l'associazione tra mononucleosi infettiva ed esantema da ampicillina e l'elevata incidenza di eventi in pazienti HIV+

+ farmaci: le caratteristiche del farmaco hanno notevole importanza riguardo alla possibilità di sviluppare reazioni immuno-mediate; ad es. è importante la cross-reattività, che può aversi tra farmaci appartenenti alla stessa famiglia, come tra i sulfamidici, oppure con farmaci appartenenti a classi diverse. L'anello b-lattamico è responsabile dell'allergia crociata alle penicilline e alle cefalosporine, che condividono questo nucleo: peraltro l'incidenza della cross-reattività è limitata al 20% dei casi allergici alle penicilline. La disponibilità di un crescente numero di farmaci con minime variazioni rispetto al loro capostipite potrebbe aumentare la possibilità di nuovi effetti avversi a fronte di modesti vantaggi terapeutici (prevalentemente farmacocinetici)

+ medico: quando prescrive farmaci verso i quali siano noti pesanti effetti indesiderati deve seguire costantemente il paziente, poiché alcune malattie, come l'eritroderma, possono avere un esordio subdolo prima di arrivare alle manifestazioni conclamate. Oltre a sospendere immediatamente il farmaco ed eventualmente sostituirlo con un altro analogo come funzione (ma non come struttura!), il medico dovrebbe segnalare il caso alla locale agenzia di Farmacovigilanza per accrescere le conoscenze sul profilo di sicurezza dei farmaci

Diagnosi

La diagnosi di una reazione cutanea avversa da farmaco comporta non solo l'inquadramento clinico della sindrome, ma anche quello eziologico, cosa che spesso è possibile solo in termini di probabilità, non di certezza. Ciò va sotto il nome di processo di imputabilità e si fonda sul rapporto tra assunzione e insorgenza sui rapporti conosciuti tra farmaco sospettato e sindrome clinica, sull'esistenza di possibili fattori eziologici alternativi e sulla storia di precedenti reazioni, anche ad altri farmaci.

Le indagini strumentali in questo caso sono poco utili: la ricerca di IgE specifiche mediante il RAST è infatti disponibile per un numero limitato di farmaci possibili responsabili di reazioni anafilattiche, come penicillina, ACTH, insulina. Inoltre, nel caso della penicillina il test è volto ad accertare l'ipersensibilità verso il determinante maggiore (penicilloil-polilisina), mentre sono frequenti anche le reazioni verso i determinanti minori. D'altra parte il test intradermico fatto usando proprio i determinanti minori espone a un seppur basso rischio di reazioni severe.

Se i farmaci indiziati sono ritenuti indispensabili per i pazienti, se gli effetti avversi sono di lieve entità, si può tentare la reintroduzione graduale controllata (*rechallenge*).

QUADRI CLINICI PIÙ COMUNI

Reazioni esantematiche

Sono comunissimi, insieme alla SOA: virtualmente qualunque farmaco può produrli. In genere non è un evento grave, se si esclude che l'esantema può far parte della sindrome di Steven-Johnson o della sindrome da ipersensibilità (in cui è presente anche febbre e interessamento degli organi interni).

Il meccanismo patogenetico ipotizzato è l'ipersensibilità di IV tipi (DTH).

Si sviluppa entro 2 settimane dalla prima somministrazione, ma anche dopo nel caso della fenitoina e dell'allopurinolo. Se invece il soggetto è già sensibilizzato la comparsa può avvenire anche dopo soli 2-3 giorni di trattamento, ma può anche non avvenire affatto.

Criteri clinici specifici per distinguere gli esantemi da farmaci da quelli biotici non ce ne sono: ci si basa per lo più sulla presenza di febbre che scompare subito dopo l'esantema, se di origine biotica; inoltre **gli esantemi biotici non desquamano** (ad eccezione della scarlattina), ma ovviamente non si può aspettare la desquamazione per fare diagnosi.

L'esantema è altamente polimorfo, può essere maculoso o papuloso, talvolta roseoliforme, con distribuzione simmetrica, accentuato nelle pieghe cutanee e assente invece in volto. Le lesioni elementari possono essere molto variabili nell'ambito dello stesso paziente: da puntiformi ad estese, con risoluzione centrale (come l'eritema polimorfo o l'eritema anulare centrifugo).

Può esserci anche un esantema limitato al bordo interno delle labbra. In fase di risoluzione può esserci desquamazione e talvolta residuano esiti pigmentari.

Il farmaco che dà più frequentemente esantema è l'ampicillina: 4-5% nei soggetti normali, quasi 100% nei malati di mononucleosi. Altri importanti sono sulfamidici, anticonvulsivanti, citostatici, alcuni tireostatici e alcuni FANS (piroxicam, naprossene).

Eritema fisso

Questa forma è probabilmente l'unica specifica da farmaci: è caratterizzata dalla comparsa di chiazze rosso-violacee, tondeggianti e a limiti netti, di pochi cm di diametro, che ricorrono entro 24h dalla somministrazione del farmaco **sempre nelle stesse sedi**. Successive e protratte somministrazioni possono reclutare altre aree corporee fino a produrre un eritema generalizzato. Dopo la comparsa dell'eritema ci può essere un periodo refrattario di durata variabile in cui non compare.

Le sedi preferenziali sono le estremità distali, i genitali e le mucose, dove la formazione di bolle può dar luogo ad ulcerazione. Le lesioni di per sé sono asintomatiche e non c'è febbre né altri sintomi sistemici. Talvolta però lasciano esiti pigmentari persistenti.

La patogenesi è oscura: probabilmente c'è un'aggressione dell'epidermide mediata da L. T attivati in loco. Il tasso d'incidenza in Italia è 2 casi x 100000 abitanti: i farmaci maggiormente responsabili sono il *sulfamazone* e il *feprazone*.

Porpora vasculitica/malattia da siero

La malattia da siero è prodotta da una reazione di ipersensibilità di tipo III, con deposito di IM, attivazione del C' per via classica e danno a carico dei piccoli vasi, con stravasamento di sangue e porpora palpabile. L'insorgenza si ha da 1-3 settimane a 12-36 h dopo l'assunzione. Di solito inizialmente è interessato il

marginale laterale delle dita di mani e piedi; segue poi un esantema morbilliforme con o senza segni orticarioidi. Sono presenti anche sintomi sistemici e segni di coinvolgimento viscerale (nefrite, endocardite). La causa più comune è l'infusione di proteine eterologhe come le globuline antitumorali, usate nel post-trapianto: tuttavia una sindrome simile (serum sickness like reaction) in assenza però di consumo delle proteine del C' si riscontra con l'uso di vari farmaci come penicillina, propranololo e streptokinasi.

È descritto anche l'interessamento dei grandi vasi, come nella PAN.

La vasculite può essere indotta anche dalla tossicità diretta del farmaco sulla parete vasale, formazione di autoAb (ipersensibilità di II tipo), e citotossicità cellulo-mediata (DTH).

I diuretici tiazidici, l'azatioprina e i fluorochinoloni sono i più "efficaci" nel causare le vasculiti da farmaci.

Eritema polimorfo

Reazione acuta con **lesioni a coccarda acroposte**, talora sormontate da lesioni bollose. Normalmente tali lesioni sono costituite da almeno 3 anelli concentrici, con disco centrale eritematoso o purpurico, anello intermedio edematoso ed esterno eritematoso. Lesioni atipiche invece sono quelle senza anello esterno, con bordi rossastri mal definiti.

Sono localizzate soprattutto al terzo distale degli arti, con scarsa tendenza a confluire: occasionalmente però possono interessare le mucose orali, congiuntivali, nasali o genitali (**eritema major**). L'esordio è acuto e la risoluzione spontanea nell'arco di settimane.

In questo caso il fattore eziologico meglio accertato è l'infezione erpetica, mentre il ruolo dei farmaci è più discusso.

Sindrome di Steven-Johnson e sindrome di Lyell (necrosi tossica epidermica)

Sono entità cliniche tra loro correlate, caratterizzate entrambe da eritema e bolle diffuse al viso, al tronco e agli arti, ma anche alle mucose. In alcune aree si ha addirittura distacco dermoepidermico. L'esordio è acuto e il decorso, specialmente per la sindrome di Lyell può essere anche fatale, ma per fortuna entrambe sono rare (1 caso su 1000000 in Italia).

Queste sindromi sono caratterizzate dalla comunanza di meccanismi patogenetici (peraltro poco chiari e forse basati su una reazione citotossica cellulo-mediata) e dai medesimi aspetti istologici (necrosi cheratinocitaria con modesta infiammazione dell'epidermide).

Probabilmente c'è anche un deficit di espressione di fattori apoptotici come il ligando di Fas alla base della necrosi dei cheratinociti; i pazienti HIV+, con storia di radioterapia recente, con malattie immuno-mediate o affetti da tumori sembrano avere un rischio più alto.

Inizialmente si hanno sintomi sistemici flu-like accompagnati da dolore e bruciore cutaneo, poi compaiono le lesioni cutanee, prima sotto forma di esantema morbilliforme con macule di varie dimensioni a contorno irregolare. Quelle più grandi possono mostrare un centro più scuro, purpurico e vengono pertanto definite **lesioni a coccarda atipiche piane**, da distinguere da quelle dell'eritema polimorfo, che invece sono rilevate. Successivamente queste lesioni a coccarda vengono sormontate da bolle (distacco dermoepidermico), più fittamente localizzate nella parte superiore del tronco. Nella sindrome di Steven-Johnson l'estensione delle aree bollose è inferiore al 10% della superficie corporea, mentre nella sindrome di Lyell supera anche il 30%, secondo la classificazione **SCAR** (acronimo di **S**evere **C**utaneous **A**dverse **R**eaction study). Estensioni intermedie tra 10 e 30% sono definite come appartenenti a una sindrome da overlap.

A parte l'ovvia sospensione del farmaco incriminato, la terapia di questi pazienti non differisce particolarmente da quella degli ustionati e include il sostegno della funzione circolatoria, il mantenimento di un adeguato bilancio calorico, la protezione delle aree erose al fine di evitare complicanze infettive; recentemente è stato proposto un trattamento con Ig dotate di attività anti Fas-ligando.

La ricrescita dell'epidermide si osserva solo dopo alcune settimane; talvolta residuano sequele oculari come la metaplasia squamosa della rima congiuntivale, trichiasi (orientamento anomalo verso l'interno delle ciglia oculari), cheratite puntata e una "sindrome secca" simile a quella di Sjogren.

Reazioni da fotosensibilità

Si distinguono in reazioni fotoallergiche o fototossiche a seconda che siano coinvolti o meno meccanismi immunologici. Le manifestazioni cliniche cutanee sono in gran parte comuni e includono: eritema, edema, vescicole e bolle nelle sedi maggiormente fotoesposte, con risparmio delle zone d'ombra; fanno seguito desquamazione e talvolta esiti pigmentari.

Il tempo di comparsa si aggira entro le 24h dall'esposizione ai due eventi causali (farmaco e raggi solari); è implicato un meccanismo di ipersensibilità di IV tipo.

Benché questo tipo di reazione si riscontri con farmaci applicati in maniera topica, può avvenire anche con la clorpromazina, i sulfamidici, le tiazidi, gli antidiabetici orali, la griseofulvina e la chinidina.

Le reazioni fototossiche sono più comuni di quelle fotoallergiche e sono per lo più causate da farmaci di basso PM in grado di assorbire le radiazioni attiniche e rilasciarle poi ai tessuti, provocando la formazione di radicali liberi, mediatori ultimi del danno. Esse non presentano il periodo d'induzione caratteristico delle reazioni fotoallergiche come di tutti i processi immunomediati. Abbastanza frequentemente si osserva onicolisi (sempre foto-indotta).

Farmaci più frequentemente implicati sono le tetracicline, seguite da sulfamidici, furosemide, acido nalidixico, amiodarone e piroxicam.

SOA

Può comparire in maniera isolata o associarsi ad altre manifestazioni di anafilassi come broncospasmo e ipotensione, oppure ad una malattia da siero. Quindi alla base ci può essere sia una reazione allergica IgE-mediata sia un'ipersensibilità di III tipo, mediata da IM, ma anche una reazione non allergica (anafilattoide: liberazione diretta di istamina).

L'orticaria allergica compare (solo nell'individuo sensibilizzato) con brevissima latenza (alcuni minuti) e la sua entità è dose-indipendente: la reazione anafilattica alla penicillina (1 caso su 10000) è di questo tipo. Si ritiene che questo tipo di reazione venga esaltata dai β -bloccanti.

Le reazioni anafilattoidi invece non hanno bisogno dell'induzione e sono in genere dose-dipendenti, inoltre compaiono con più ritardo rispetto alla somministrazione del farmaco; i FANS provocano una reazione di questo tipo (**sindrome da intolleranza all'acido acetilsalicilico**), ma anche i mezzi di contrasto radiologici, gli oppiacei e i curari.

Discorso a parte meritano gli ACE-inibitori, responsabili di angioedema diffuso al volto e di tosse: in entrambi i casi la causa è rappresentata dall'inibizione del catabolismo delle chinine operato dall'endopeptidasi neutra (NEP).

DERMOPATIE PROFESSIONALI

Gruppo di malattie cutanee a eziologia varia, la maggior parte delle quali passano inosservate soprattutto in ambiente agricolo. Le cause includono:

- ✘ traumi fisici
- ✘ agenti biologici (virus, funghi, batteri, organismi acquatici)
- ✘ agenti chimici

Esiste all'obbligo da parte del medico generico di segnalare all'agenzia competente ogni malattia facente parte di questo gruppo.

Definizione e generalità

Sono processi infiammatori della cute a patogenesi immunitaria e/o irritativa che si manifestano con quadri clinici ben definiti.

Su un piano clinico si distinguono forme acute (più frequentemente rappresentate dalla dermatite irritativa da contatto o DIC), e forme croniche (perlopiù dermatite atopica, DA e dermatite allergica da contatto, DAC): le prime sono caratterizzate da una reazione eritemato-edemato-vescico-essudativo-squamo-crostosa, che generalmente non produce esiti se non transitori postumi discromici; le forme croniche invece sono caratterizzate dall'attenuazione di questi sintomi nonché dalla presenza di desquamazione, ragadi al livello palmo plantare e lichenificazione.

In entrambi i casi sono presenti lesioni da grattamento dovute al forte prurito.

Sul piano istologico si riscontrano i seguenti elementi:

spongiosi epidermica (edema intercellulare che allontana i cheratinociti gli uni dagli altri e porta alla formazione di vescicole chiusa)

infiltrato epidermico di granulociti polimorfonucleati ed eosinofili

cospicuo edema al livello del derma

Nella forma cronica gli aspetti dinanzi descritti si attenuano e compare invece acantosi (iperplasia epidermica). Oltre alle forme acute e croniche possiamo avere anche forme subacute e forme croniche recidivanti.

La terminologia mediterranea per indicare questo quadro clinico è eczema (dal greco eczèin= essudazione), per cui questo gruppo di malattie è indicato anche con il termine di dermatiti eczematose.

DERMATITE IRRITATIVA DA CONTATTO

Malattia molto comune insieme a orticaria, dermatite seborroica e alopecia. Sul piano clinico è essenzialmente una forma acuta e i danni sono confinati quasi esclusivamente all'epidermide.

L'evento primario è rappresentato dal danno a carico dei lipidi epidermici e in particolare delle ceramidi, poi c'è la compromissione dello strato corneo e degli altri strati epidermici che porta alla liberazione di citochine quali l'IL-1 e il TNF- α , le quali agiscono sia sulle cellule di Langerhans sia sulle cellule endoteliali del derma profondo, producendo una modesta infiammazione che può cronicizzare e creare le premesse per lo sviluppo di una DAC, data la facilità con cui penetrano gli allergeni attraverso la cute danneggiata.

Agenti eziologici

- ✘ Agenti chimici:
 - ossidanti: perossido di idrogeno, permanganati (soluzioni oltre il 1% sono altamente caustiche), ipoclorito ad alta concentrazione
 - disidratanti (acidi e alcali forti, soluzioni saline concentrate)
 - solventi dei grassi (alcol, etere, cloroformio)
 - agenti cheratinolitici (come zolfo e acido salicilico, utili anticomedonici e l'acido retinoico, usato nella psoriasi)
- ✘ agenti naturali:
 - vegetali (ortica, cactus, lattice di fico)
 - animali (punture di insetti, pesci)
- ✘ agenti fisici:
 - traumi meccanici ripetuti
 - calore e freddo
 - radiazioni ionizzanti

Clinica

La DIC si presenta con un quadro infiammatorio che dipende dal tipo e dalla quantità dell'agente eziologico con cui si è venuti a contatto: la vescicola è preceduta da edema ed eritema pruriginosi. L'edema in particolare è accentuato al livello dei tessuti lassi. La vescicola eczematosa è di colla e ha un tetto fragile, per cui si rompe facilmente e la sua osservazione è per lo più rara: si nota infatti nella zona corrispondente un'erosione che rappresenta la lesione secondaria e dalla quale fuoriesce il siero che rapprendendosi forma le squame e le croste. Le lesioni sono molto polimorfe poiché vengono osservate in uno stadio diverso.

Nelle forme croniche la pelle può presentarsi ispessita, ipoelastica e cheratosica (la cheratosi è il corrispondente clinico del concetto istologico di ipercheratosi); si può arrivare anche alla lichenificazione e alla formazione di ragadi palmo plantari

La caratteristica della DIC è che le lesioni rimangono localizzate nella sede di contatto, dove compaiono in genere subito dopo il contatto o anche dopo giorni o settimane (dipende dalle caratteristiche chimiche delle sostanze nonché da quelle biologiche della cute).

Le localizzazioni stesse delle lesioni possono fornire un indizio clinico sulla sostanza responsabile, ad esempio:

dermatite oculo palpebrale: se bilaterale probabilmente è causata da un collirio

dermatite orale: dentiere e protesi di nichel

dermatite labiale: se interessa solo il labbro inferiore → dentifricio, entrambe le labbra → rossetto

Complicanze della DIC

- ✘ **Impetigine**: rappresenta il risultato della sovrainfezione da parte di batteri come lo Streptococco e la Pseudomonas; nel primo caso compaiono squame e croste di colore giallastro (mielicee), nel secondo caso invece le croste sono verdastre (bacillo piociano)

✘ **Eczematizzazione:** complicanza dovuta allo sviluppo di una sensibilità crociata al trattamento medicamentoso oppure all'esistenza di una poli sensibilità: quest'ultima è rivolta ad allergeni strutturalmente non correlati (ad esempio in un muratore allergico al solfato di cobalto e al bicromato di potassio) e pertanto si distingue dalla reattività crociata in cui gli allergeni hanno un determinante in comune: la cross-reattività pertanto si riscontra tra composti appartenenti alla stessa classe: è il caso ad esempio delle sostanze appartenenti al gruppo "para" che comprendono coloranti, anestetici e sulfamidici.

✘ **Eritrodermia:** si caratterizza per la presenza delle medesime lesioni della DAC, con una simile tendenza alla lichenificazione. Se è sistemica si accompagna a ipotensione, VES elevata, ipoalbuminemia.

Terapia

In acuto si interviene con la somministrazione di cortisonici topici oppure con blandi antisettici (acido boricco al 2%). Tuttavia una guarigione definitiva si può ottenere solo con l'allontanamento dell'agente responsabile e con la protezione della zona esposta.

DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO (DAC)

rappresenta un'entità clinica molto frequente in ambito lavorativo (DAC professionale: casalinghe, muratori, parrucchiere) e non (DAC extra professionale: allergia ai metalli e a gli oggetti di bigiotteria).

Eziopatogenesi

Circa la metà di tutte le DAC riconosce un meccanismo allergico: gli apteni più frequentemente implicati nella patogenesi della DAC sono: nichel, cromo, cobalto, profumi e mercurio. La prevalenza dell'allergia al nichel sfiora addirittura il 10% tra la popolazione femminile.

Alla base della dermatite allergica da contatto c'è una flogosi immunomediata (ipersensibilità di IV tipo secondo la classificazione di Coombs): gli allergeni sono in tal senso immunogeni incompleti, identificabili in sostanze chimiche semplici le quali penetrano nell'epidermide e interagiscono con proteine vettrici, diventando immunogeni completi, che vengono presentati dalle cellule di Langerhans ai linfociti T vergini, che si sensibilizzano e proliferano formando un clone di linfociti della memoria che ricircolano preferenzialmente nella cute. La fase di sensibilizzazione dura in genere dai 5 ai a gli 7 giorni. La risposta al successivo contatto con l'antigene avviene entro 24-72 ore, durante le quali i linfociti T sensibilizzati si spingono nella zona di applicazione l'antigene e liberano citochine in grado di indurre il danno tissutale.

Nei soggetti sensibilizzati per via cutanea possono osservarsi riacutizzazioni della malattia anche in seguito all'introduzione dell'allergene per via sistemica (intramuscolare oppure orale) oppure inalatoria.

Fattori concausali possono essere:

alterazioni della barriera cutanea (sotto forma di diminuita produzione di ceramidi da parte dei cheratinociti, che conduce ad un aumento della TEWL – Trans Epidermal Water Loss)

aumentato rilascio di istamina

diminuzione della % di ac. linolenico a favore dell'acido linoleico nello strato lipidico della cute

Clinica

Le lesioni primitive si manifestano sempre nella zona di contatto; le lesioni secondarie invece si manifestano a distanza e apparentemente senza legame con il contatto con l'aptene.

Obiettivamente le lesioni consistono in macule eritematose, edematose seguite da vescicole così dette "a capocchia di spillo" e poi da una fase essudativa che produce le lesioni squamo crostose. Le lesioni sono quasi sempre accompagnate da prurito e la loro evoluzione (stabilità, regressione o evoluzione) dipende dal contatto con l'antigene.

Altre varietà cliniche sono quella nummulare (con superficie escoriata per trattamento), quella eczematosa e quella lichenoidale (più frequente tra i sensibilizzati al nichel).

Le caratteristiche delle lesioni comunque sono fortemente condizionate dalla loro localizzazione e dalla natura dell'allergene: per esempio al cuoio capelluto sono perlopiù secche e desquamante (pitiriasiche), mentre al volto sono vescicolose, alle palpebre edematose, ai lobi auricolari essudative; al livello delle labbra infine si osservano ragadi. I polpastrelli invece diventano ruvidi e lisci (scompaiono i dermatoglifi).

Al livello degli arti inferiori la DAC può complicare sovente le ulcere vascolari, a causa della sensibilizzazione ai medicinali topici usati.

Le **complicanze** più importanti della DAC sono quelle **di natura infettiva**, da parte di batteri piogeni ma talora anche da G-: le sopra infezioni sono particolarmente aggressive al livello delle pieghe, dove sussistono ragadi e macerazione cutanea; in tal caso l'essudato diventa siero purulento, compare febbre e linfadenite satellite.

Una complicanza più rara ma anche più grave è rappresentata dall'**eritrodermia**, cioè dall'estensione delle lesioni a tutto il corpo: queste inizialmente mantengono i caratteri vescico-essudativi, poi diventano secche e desquamanti e sono accompagnate sempre da notevole prurito e linfadenite superficiale generalizzata e, nei quadri più gravi, anche da febbre settica e ipoalbuminemia.

Diagnosi

Si fonda su anamnesi, aspetto clinico e test epicutaneo: che consentono di porre diagnosi differenziale con DIC alcuni casi di DA e raramente di psoriasi (per localizzazioni palmo plantari).

Il test epicutaneo (**PATCH test**) consiste nell'applicazione in una zona di cute indenne da lesioni preesistenti (solitamente in dorso per comodità) di una serie di apteni sospetti mescolati a vaselina in concentrazioni inferiori a quelle presunte irritanti, e applicati alla cute per mezzo di dispositivi capaci di garantire una perfetta adesione per almeno 48-72 ore. La positività di questo test si basa sulla comparsa di una reattività cutanea di vario grado: solo eritema (+), eritema e vescicole (++/+++)

Prevenzione

la più importante è quella primaria che si propone di abbattere la carica allergenica, soprattutto in ambito professionale: agli individui atopici andranno pertanto sconsigliati determinati lavori ad alto rischio come muratore e parrucchiere.

La prevenzione secondaria invece si basa su una diagnosi precoce, sul riconoscimento dell'allergene responsabile e sul suo allontanamento, quando possibile (difficile invece quando l'antigene è ubiquitarie, come il nichel, o quando non è possibile cambiare attività lavorativa).

Terapia

- ✘ Steroidi per via topica (in varie preparazioni: creme, lozioni, pomate, unguenti)
- ✘ Emollienti e idratanti (nelle fasi avanzate quando prevale la xerosi)

Per le complicanze gravi, come l'eritrodermia, si fa ricorso eccezionalmente agli steroidi sistemici della fase acuta (sotto forma di Prednisone 1 mg/Kg/die) e in casi selezionati alla fotochemioterapia (PUVA) e alla ciclosporina A.

Di scarsa utilità invece sono gli antistaminici per via sistemica e le cosiddette creme barriera.

DERMATITE ATOPICA

Affezione multifattoriale, familiare (con trasmissione autosomica recessiva - elevatissima concordanza tra gemelli omozigoti), caratterizzata sul piano clinico da una dermatite pruriginosa ed eczematosa ad evoluzione cronico recidivante e da uno stato atopico (iper reattività cutanea a associata ad aumento delle IgE sieriche, dirette verso a antigeni ubiquitari). In una elevata percentuale di casi sono presenti anche malattie atopiche extra cutanee, come l'asma e la rinite allergica (e più raramente alcune forme di orticaria e di cefalea vaso motoria). A livello della cute è istologicamente dimostrabile un infiltrato linfocitario di tipo Th2.

L'atopia come condizione biologica è presente nel 35% della popolazione generale: le malattie atopiche invece colpiscono il 20% e la dermatite atopica in particolare in 10% dei bambini in età scolare. L'incidenza di questo gruppo di malattie è praticamente raddoppiata nel corso degli ultimi vent'anni, a testimonianza del ruolo chiave dei fattori ambientali (infatti è costantemente più alta i paesi ad alto standard socio economico)

Eziopatogenesi

Sono implicati sia fattori immunologici che non; i primi sono rappresentati da: irritanti esterni, sudorazione, infezioni, mentre i secondi sono costituiti da allergeni alimentari, inalanti e da contatto.

Sul piano fisiopatologico nella DA sono state riscontrate le seguenti anomalie:

- ✓ **diminuzione della funzione di barriera cutanea**: dovuta sostanzialmente a una diminuzione dei ceramidi epidermici e testimonianza anche dall'aumento della TEWL; il danno di barriera facilita la

destrazione di allergeni completi o apteni ad azione irritante e/o sensibilizzante, capaci di attivare i cheratinociti e indurli a produrre citochine, responsabili di attivare le cellule di Langerhans e di reclutare le cellule circolanti che infiltrano la cute (i linfociti dei soggetti atopici, perlopiù appartenenti alla sotto popolazione Th2, esprimono infatti sulla loro superficie un particolare antigene detto CLA)

- ✓ **riduzione dei livelli plasmatici di acido g-linolenico a favore di quelli di acido linoleico**
- ✓ **riduzione del cAMP** per aumento della fosfodiesterasi

Tali alterazioni possono rendere conto dell'**aumentato rilascio di istamina** che è una caratteristica di questa malattia e più in generale dell'atopia.

Clinica

La DA è più tipica dell'età pediatrica: solo nel 5% dei casi colpisce l'adolescenza e la giovinezza. Le manifestazioni sono diverse a seconda dell'età colpita.

- ✗ **1-2 anni**: forma eczematosa classica, localizzata perlopiù a guance, fronte, cuoio capelluto, mento ma anche tronco e arti e area del pannolino. Sono di facile riscontro sopra infezioni piogeniche da parte di S.Aureus, facilitate dal grattamento, che producono abbondante essudazione sierosa e possono accompagnarsi a linfadenite reattiva; tuttavia le condizioni generali rimangono discrete e non c'è quasi mai febbre. Nei casi gravi di condizione simil eritrodermica c'è invece un rallentamento della crescita ponderale e staturale. Diagnosi differenziale: dermatite seborroica (quasi esclusiva del cuoio capelluto e del centro del volto, che invece è risparmiato dalla dermatite atopica, si risolve spontaneamente entro il sesto mese di vita e in conseguenza del catabolismo degli ormoni materni - non è pruriginosa)
- ✗ **2-10 anni**: l'eruzione sempre pruriginosa tende circoscriversi a livello di sedi elettive (centro del volto, rima periorale, pieghe cubitali e cavi poplitei; inoltre l'eritema diventa tendente al grigiastro e prevalgono aspetti di lichenificazione e xerosi (approfondamento dei dermatoglifi e ispessimento della cute). Sono frequenti le lesioni da grattamento, le sopra infezioni batteriche, che possono portare ad eczematizzazione, e la formazione di fissurazioni e ragadi. Tende alla cronicizzazione
- ✗ **10 o + anni**: la localizzazione è la stessa che tra 2 e 10 anni, cui si aggiunge la nuca, lo scroto e le caviglie. Le lesioni sono maggiormente lichenificate e con maggiore tendenza alla cronicizzazione.

Il risparmio del triangolo naso mentoniero si accompagna spesso al pallore facciale, indice di vaso costrizione, che è anche alla base del dermografismo bianco. L'interessamento dei pilastri ascellari anteriori delle areole mammarie e dei capezzoli è caratteristico dell'infanzia

Associazioni

In età pediatrica la DA è più frequentemente accompagnata dall'asma bronchiale, mentre in età adolescenziale e giovanile dalla rinite allergica.

Molto importante è anche l'associazione con la DAC (dermatite allergica da contatto): i soggetti con DA sono positivi ai test epicutanei con da allergeni inalanti ma d'altra parte anche la positività con apteni classici è significativamente maggiore rispetto alla popolazione sana di controllo. Tutto ciò testimonia l'importanza delle reazioni cellulo-mediate.

Esiste anche un gruppo di immunodeficienze primitive (come la sindrome di Wiskott Aldrick e la sindrome da ipereosinofilia) che si esprime al livello periferico con un quadro simil eczematoso.

Complicanze

- ✗ **infezioni batteriche**: soprattutto da S.Aureus, che colonizza regolarmente la cute e la mucosa nasale dell'atopico; oltre a conferire un aspetto essudativo alle lesioni eczematose classiche può produrre eritrodermia e facilitare la differenziazione da Th0 a Th2 attraverso i propri super antigeni
- ✗ **infezioni virali**: soprattutto i virus erpetici possono infettare le lesioni eczematose o diventare esse stesse generalizzate; la super infezione non è ben distinguibile da quella piogenica
- ✗ **infezioni fungine**: maggiore frequenza di tricofizie

Evoluzione

l'andamento tipico è cronico recidivante, con riacutizzazioni legate a fattori scatenanti: questi possono essere diversi a seconda dell'età considerata. Nel lattante sono importanti fattori che aggravano la xerosi cutanea o francamente irritanti, oppure fattori allergizzanti (in particolare alimentari).

In seguito la malattia assume un andamento stagionale, con peggioramenti in inverno, a causa del clima freddo ed eccessivamente secco, e in primavera, a causa della maggiore esposizione ad allergeni inalanti stagionali. Altre situazioni che favoriscono la riacutizzazione sono:

- sudorazioni profuse
- episodi infettivi (più spesso virali)
- permanenza in ambienti polverosi
- eventi emotivi o stressanti

La DA tende alla guarigione spontanea con la crescita in più del 80% dei malati: fattori prognostici sono ipotizzati essere la forte familiarità, l'esordio precoce, la gravità delle manifestazioni e la localizzazione invertita (superfici estensorie delle ginocchia e dei gomiti. In riscontro di elevati titoli di anticorpi IgE nei bambini è fattore predittivo per lo sviluppo di malattie respiratorie atopiche.

Diagnosi

La diagnosi di dermatite atopica è clinica ma gli esami bioumorali sono utili per stabilire il dosaggio delle IgE sieriche totali e quelle specifiche verso i più comuni allergeni inalanti. Le IgE specifiche possono essere ricercate con due tipi di test:

- ✗ test in vivo: **PRICK test** (NB: la scarificazione della cute non deve provocare sanguinamento; va inoltre eseguito un controllo negativo con soluzione fisiologica e uno positivo con istamina; la positività si esprime secondo una scala da 1+ a 3+++; in base all'ampiezza del pomfo, dopo 15-30')
- ✗ test in vitro: **RAST** (radioimmunologico), **ELISA** (immunoenzimatico)

Si ricordi che questi test per avere un significato patogenetico devono essere accompagnati dalla concordanza delle condizioni cliniche all'esposizione o alla sottrazione dell'antigene.

Diagnosi differenziale va posta oltre che con la dermatite seborroica, con la scabbia (per il forte prurito e le lesioni da grattamento), con la dermatite erpetiforme (simile alla DA invertita) e con la DAC, con cui genera spesso sindromi da sovrapposizione

Terapia

Il trattamento d'elezione in casi lievi è quello locale: esso si basta sull'uso di emollienti per contrastare la xerosi, su cortisonici per la fase infiammatoria acuta, e su antibiotici per scongiurare la possibilità di super infezioni.

Nei soggetti gravi più che gli antistaminici e cortisonici possono rendersi utili gli antibiotici (macrolidi), la PUVA-terapia e la ciclosporina A.

Regimi dietetici specifici sono consigliabili solo quando la DA è grave e il ruolo dell'allergia alimentare è comprovato, mentre diete genericamente ipoallergeniche vanno prescritte in casi in cui non sia stato possibile eseguire il test diagnostici.

Per molti pazienti infine è importante eliminare il più possibile il contatto con la polvere.

Di dubbia validità è la terapia iposensibilizzante

Anche se non comprovata da evidenze cliniche, per la prevenzione è sempre consigliato l'allattamento protratto al seno e la dieta della puerpera.

DERMOPATIE BOLLOSE

Gruppo di malattie caratterizzate clinicamente dalla presenza di bolle o vescicole, le quali istologicamente consistono in cavità situate entro l'epidermide o al livello della giunzione dermoepidermica. In genere sono malattie gravi, con compromissione dello stato generale fino ad arrivare alla morte. Rientrano in questo gruppo 3 tipi principali di malattie:

- + pemfigo
- + dermatite erpetiforme
- + pemfigoidi

	pemfigo	pemfigoidi	Pemfigo bolloso
Lesioni	Bolle aflegmasiche	Bolle su cute eritematosa, papule pomfi, prurito	Bolle aflegmasiche
mucose	si	raramente	Raramente
cute	si	si	Si
citodiagnostica	Cellule acantolitiche	Non rilevante	Eosinofili
istologia	Bolla intraepidermica	Bolla dermoepidermica	Bolla dermoepidermica

PEMFIGO

Dermopatia monomorfa bollosa ad esordio subdolo e decorso cronico e grave. La formazione delle bolle è dovuta alla lisi primitiva del desmosoma (processo noto come acantolisi) ad opera di autoanticorpi (in genere della classe IgG, più raramente IgA). A seconda del tipo di auto antigene e quindi dell'altezza nell'epidermide della cavità possiamo avere:

1. **pemfigo superficiale** (bolle superficiali)
2. **pemfigo volgare e vegetante** (con bolle a tutto spessore)

Eziopatogenesi

L'**acantolisi** è prodotta dal legame delle IgG a un antigene della superficie dei cheratinociti, con conseguente attivazione del plasminogeno e di altre proteasi. tali antigeni sono molecole di adesione desmosomiali Ca⁺⁺-dipendenti, facenti parte della superfamiglie delle caderine, presenti in tutti i mammiferi.

L'acantolisi si distingue dalla spongiosi in cui l'allontanamento dei cheratinociti è secondario all'edema intracellulare e intercellulare.

Note generali

Nelle forme a decorso più grave con il progredire della malattia si verifica perdita di peso, anemia ipocromica, aumento della VES, squilibrio idroelettrolitico e ipoprotidemia per perdita di proteine con l'essudato, fino alla morte che sopravviene per infezioni intercorrenti o per insufficienza surrenalica acuta.

Pemfigo volgare

Delle due è senz'altro la forma più grave (1-5 casi / 1000000 ab. Differente frequenza etnica e geografica - associazione significativa con gli alleli HLA).

Clinica

Esordio subdolo, per lo più a livello delle mucose del cavo orale, con erosioni che di solito vengono misconosciute dai medici non specialisti, finché non compaiono le bolle sulla cute. Le erosioni si localizzano soprattutto al palato che è sede maggiore di traumi.

Le **bolle** sono **flaccide e aflegmasiche**, cioè non precedute da fenomeni infiammatori; tuttavia si accompagnano a segni di compromissione dello stato generale, come lieve malessere, febbre, astenia, anoressia, talvolta di entità sproporzionata rispetto all'effettiva estensione delle lesioni cutanee (tanto che prima dell'introduzione degli steroidi il paziente poteva venire a morte in capo a un mese in uno stato di tossicosi). Le zone tipiche sono quella periombelicale, il cuoio capelluto, il torace e le grandi pieghe.

L'evoluzione naturale è:

bolla → erosione → squamo-crosta → macchia brunastra pigmentaria

(le squamo-croste ovviamente non si formano a livello delle mucose poiché in esse è assente lo strato corneo). È presente un quadro polimorfo, a causa della contemporanea osservazione di lesioni a diversi stadi evolutivi.

Varietà più rara è il **pemfigo vegetante**, in cui il fondo delle lesione tende a proliferare al centro in maniera sproporzionata dando luogo a vegetazioni maleodoranti, mentre alla periferia residua un bordo eroso.

L'esame istopatologico dimostra la presenza di una bolla ricavata proprio sopra lo strato basale, tappezzata di cellule epiteliali atipiche, ovoidali, di grandi dimensioni, detti cheratinociti acantolitici. L'infiltrato linfocitario del derma è modesto; la presenza di eosinofili è un fattore prognostico favorevole.

Diagnosi

Il segno di Nikolski è per lo più positivo: strisciando con forza con il polpastrello del pollice su cute sana, specialmente su quella ai margini della lesione, si provoca facilmente lo scollamento della stessa.

La citodiagnostica (ottenuta per raschiamento del fondo della bolla con un bisturi dopo apertura del tetto con forbici e striscio del contenuto su di un vetrino che viene poi colorato) evidenzia cheratinociti con elevato rapporto N/C e aumentato numero di nuclei e incremento della basofilia del citoplasma. Tuttavia è risolutivo per la diagnosi l'esame in IF diretta su una biopsia di cute sana, che mostra un deposito di IgG e C' diffuso su tutta la superficie dei cheratinociti, con aspetto "a rete". Il Western Blot ha permesso di rilevare che gli Ab sono diretti contro la desmogleina, una proteina glicosilata legata covalentemente alla desmoplachina.

Terapia

Si è giovata fortemente dei corticosteroidi: essi vengono usati a dosi alte (2 mg/Kg/die di prednisone) nella terapia d'attacco, talora in bolo. La ciclofosfamide (agli stessi dosaggi) può essere usata per diminuire il dosaggio dei corticosteroidi, laddove non tollerati. In limitati casi può essere utile la plasmateresi.

PEMFIGO SUPERFICIALE

in questa forma le bolle di solito non sono visibili come tali bensì come un'esfoliazione a larghi lembi. L'esame istopatologico infatti mostra una cavità in posizione subcornea, coperta da una squama paracheratosica.

Si distinguono 3 forme:

- ✘ pemfigo seborroico: lesioni eritemato-desquamative localizzate nelle sedi classiche della dermatite seborroica (con la quale bisogna porre diagnosi differenziale: nel pemfigo superficiale sollevando la squama paracheratosica, appare una superficie essudante); mucose quasi mai interessate; andamento clinico cronico benigno, peggiorato dalla foto esposizione
- ✘ pemfigo fogliaceo: variante rara in cui l'esfoliazione interessa tutto l'ambito corporeo
- ✘ pemfigo brasiliano: clinicamente è analogo al precedente ma ha un'epidemiologia tipica e si pensa che sia provocato da un'infezione virale trasmessa dalle mosche.

Per tutte e tre la terapia è analoga a quella del pemfigo volgare.

VARIETÀ PARTICOLARI

- ✘ pemfigo erpetiforme: le lesioni in questo caso sono orticaroidi e pruriginose, presentano vescicole e bolle in periferia, con tendenza alla diffusione centrifuga. Istologicamente è presente spongiosi eosinofila ma non acantolisi; l'andamento è cronico ma benigno, tuttavia questa forma può sfociare in un pemfigo volgare o superficiale classico
- ✘ pemfigo a IgA: quadro particolare che forse si identifica con la pustolosi subcornea di Sneddon-Wilkinson - eruzione vescico-pustolosa a disposizione arciforme, effetto di una acantolisi in sede subcornea; frequentemente associata a gammopatia monoclonale a IgA, si tratta con il dapsone
- ✘ pemfigo paraneoplastico: anche se forme classiche di pemfigo come quello volgare possono associarsi a una neoplasia maligna, con questo termine si indica un'entità clinica particolare di pemfigo, differente dal punto di vista clinico e antigenico; coesistono lesioni mucose simili a quelle della sindrome di Steven-Johnson, e lesioni cutanee tipo eritema polimorfo; l'associazione più classica è quella con i linfomi non Hodgkin. L'immunofluorescenza mostra un quadro di pemfigo volgare associato a un deposito al livello della giunzione dermoepidermica. Il Western Blot rivela la presenza di diversi autoantigeni; talora scompare insieme al trattamento del tumore ma più spesso richiede l'immunosoppressione.
- ✘ Pemfigo indotto: il caso più frequente è l'acantolisi prodotta da farmaci contenenti al loro interno gruppi tiolici (come la D-penicillamina, il captopril e l'IFN-a); il quadro clinico è più spesso quello di un pemfigo superficiale oppure volgare; con la semplice sospensione del farmaco si ha la guarigione in un terzo dei casi

DERMATITE ERPETIFORME DI DUHRING

È una dermatopatia cronica recidivante in genere benigna che colpisce tutte le età e presenta un quadro polimorfo fin dall'esordio.

Può essere facilmente confusa con un banale eczema: infatti è caratterizzata da bolle pruriginose, rare e molto piccole, riunite a grappolo alla periferia di chiazze orticarioidee, associate a pomfi e papule, con un eritema circostante: il tetto della bolla pur essendo spesso (visto che la bolla è dermoepidermica) può rompersi lasciando squamo-croste e quindi chiazze iper-pigmentate. Le mucose sono interessate tardivamente.

Essendo la bolla di tipo dermo-epidermica (come rivela l'istologia) il tetto è più spesso e si rompe più difficilmente.

Se cronicizza si verifica ipereosinofilia marcata.

L'IF dimostra depositi microgranulari di IgA sulle papille dermiche o se la malattia cronicizza un deposito continuo a livello della giunzione dermoepidermica.

Spesso la dermatite erpetiforme si associa a enteropatia da glutine (anche in assenza di disturbi digestivi e di accrescimento), atrofia gastrica o acloridria, parassitosi intestinale o a sindrome paraneoplastica ed è anche aumentata l'incidenza di linfomi intestinali.

Non vi sono autoanticorpi circolanti diretti contro Ag epidermici, bensì una serie di autoanticorpi presumibilmente responsabili delle patologie di base (tiroidea, gastro-intestinale ecc...).

La terapia si basa sulla dieta priva di glutine che determina un miglioramento del quadro clinico e sul dapsons (diaminodifenilsulfone al dosaggio in fase acuta di 100-400 mg a scalare gradatamente fino a 25 mg) che può determinare anemia, ma dà effetti favorevoli evidentissimi anche se limitati nel tempo, tanto che essi possono essere utili per una diagnosi ex juvantibus.

MALATTIE DEL GRUPPO DEI PEMFIGOIDI

In queste le bolle sono clinicamente ben visibili e persistenti, poiché sono ricavate al di sotto dell'epidermide, in conseguenza di un attacco autoimmune nei confronti di componenti della giunzione dermoepidermica, testimoniato anche dal deposito di Ig e C' visibili all'IF.

Pemfigoide bolloso (di Lever)

Malattia caratterizzata da bolle sottoepidermiche legate a un deposito di IgG e C' a livello della lamina lucida. È la forma più frequente di tutte le dermatopatie bollose autoimmuni.

Colpisce soprattutto gli anziani (ultra65enni) e si manifesta con un quadro clinico monomorfo caratterizzato da bolle aflegmasiche di notevoli dimensioni a contenuto sieroso o sieroematoso che vanno incontro a rottura determinando la formazione di squamo-croste sierose o siero-ematiche che lasciano poi esiti pigmentari.

A volte si verifica una iniziale fase orticarioide o eczematoide. A differenza del pemfigo le condizioni generali sono poco compromesse, a dispetto della drammaticità del quadro cutaneo, che spesso richiede il ricovero.

L'IF evidenzia un deposito continuo a livello della membrana basale di IgG e C' che sono responsabili dell'eziopatogenesi della malattia (attivazione e degranolazione dei mastociti, chemotassi degli eosinofili).

Vi è associazione con ipereosinofilia ed elevati livelli ematici di IgE (il livello di IgE, RAST, si correla molto meglio di quello delle IgG specifiche all'andamento clinico della malattia).

La biopsia evidenzia che la bolla è dermoepidermica senza cellule acantolitiche ma con spongiosi eosinofila.

La terapia si basa su cortisonici per OS ad elevato dosaggio (1 mg/Kg/die come dose di attacco che viene gradualmente ridotta fino ad una dose di mantenimento minore); se il paziente non risponde si possono utilizzare azatioprina, ciclofosfamide o ciclosporina. È fondamentale inoltre reintegrare le perdite di liquidi e proteine causate dall'essudazione delle lesioni e praticare la plasmaferesi.

Senza terapia il paziente giunge a morte nel 15% dei casi.

Una variante particolare di p. bolloso è l'herpes gestationis, che compare in gravidanza dopo la 21° settimana o in pazienti con tumori trofoblastici. Recidiva regolarmente dopo ogni gravidanza, ma solo se il padre è il medesimo... e causa quasi sempre parto prematuro e basso peso del neonato alla nascita.

Pemfigoide cicatriziale

Esordisce subdolamente, soprattutto a livello delle mucose (specialmente come gengivite desquamativa). Tutti le aree colpite riparano per cicatrice e ciò è particolarmente grave se viene interessato l'occhio, poiché si formano sinechie congiuntivali e, alla lunga, si ha cecità.

Il coinvolgimento cutaneo si verifica solo in ¼ dei casi, per lo più al cuoio capelluto, dove esita in un'alopecia cicatriziale.

Il quadro istopatologico e quello all'IF sono analoghi al pemfigoide bolloso.

La terapia, in verità non molto efficace, si avvale in prima istanza del dapsonsone, e poi di altri corticosteroidi.

MALATTIE CUTANEE CAUSATE DA ARTROPODI

Gli artropodi comprendono nove classi tra cui aracnoidi e insetti che rivestono un'importanza articolare dal punto di vista clinico.

I possibili danni esercitati dagli artropodi sull'organismo sono:

- trauma meccanico determinato dalla puntura
- liberazione durante la puntura di veleni o di sostanze tossiche o irritanti o di allergeni negli individui sensibilizzati
- reazioni granulomatose dovute al trattenimento di parte dell'apparato buccale sotto forma di lesioni papulose o nodulari
- trasmissione di malattie infettive come leishmaniosi o malaria

L'aspetto clinico e le lesioni causate dall'artropode dipende dall'attività farmacologica della sostanza iniettata, dalla sede di inoculazione, dalla reattività individuale e dall'eventuale stato di ipersensibilità.

Le lesioni cutanee sono quasi sempre nelle zone non ricoperte da indumenti.

Gli artropodi possono causare lesioni della cute in diversi modi: morso, puntura, suzione, contatto.

DERMOPATIE DA INSETTI

Ditteri (zanzare) pulci e cimici determinano lesioni eritemato-papulo-edematose pruriginose.

In caso di pulci o cimici si associano anche a vescicole sierose o emorragiche che vanno incontro a rottura lasciando una crosta sierosa-ematica.

Le lesioni sono di dimensioni lenticolari in caso di punture di zanzara e più piccole in caso di pulci o cimici.

Sono più colpite le zone esposte in caso di zanzara, le zone a maggiore contatto con gli indumenti in caso di pulci (che si trovano negli indumenti) e le zone a contatto con il terriccio in caso di cimici (?).

I ditteri (zanzare) sono attratti di notte da luce, calore umido e odore del sudore eccrino umano.

La puntura di pungiglione di imenotteri (api, vespe e calabroni) induce chiazze eritemato-edematose associate a dolore urente a volte centrate da un punto emorragico corrispondente alla zona di inoculo.

Nei soggetti sensibilizzati si può avere anche orticaria ed angioedema fino allo shock anafilattico.

Per la terapia vengono utilizzati cortisonici o antistaminici in caso di prurito intenso.

PEDICULOSI

Le pediculosi sono ectoparassitosi causate da **pediculi** ossia insetti senza ali parassiti obbligati dei mammiferi che hanno una elevata specificità di ospite.

L'uomo può essere parassitato da 2 specie:

1. **pediculus humanus** che ha 2 varianti:
 - **capitis** = pidocchio del capillozio
 - **corporis** = pidocchio del corpo o dei vestiti
2. **Phtirus pubis** = pidocchio del pube o piattola

Il ciclo vitale dei pediculi dura 6-8 settimane: la femmina depone le uova (lendini) a livello dell'ostio follicolare attaccandole saldamente ai peli.

Dopo 7-8 giorni le uova si schiudono.

Le pediculosi sono caratterizzate da presenza del pedicolo e delle uova e da lesioni da grattamento.

Possibili complicazioni sono le **piodermiti** e l'**eczematizzazione** da infezione o più spesso da farmaci.

Pediculosi del capo

È causata dal **pediculus capitis** che vive attaccato ai capelli, ma anche alle sopracciglia ed ai peli della barba.

È più comune nei soggetti che vivono in comunità (asili, scuole elementari).

Viene trasmessa per contagio interumano ma anche tramite attraverso cappelli, pettini e spazzole.

Determina prurito che è più marcato in sede occipitale.

Le uova hanno forma ovale e colorito grigio-brunastro quando contengono all'interno la larva, quando invece questa fuoriesce diventano bianche e meglio visibili.

Considerando che le uova si schiudono dopo 8 giorni, che sono depositate alla base e che il capello cresce di 2 mm alla settimana quando queste si trovano ad una distanza di qualche mm sono già schiuse pertanto il loro distacco tramite lavaggi ripetuti e uso del pettine a denti fitti non è indispensabile e viene fatto soltanto per esigenze estetiche.

Le uova schiuse possono essere scambiate per squame (forfora) ma hanno rispetto ad esse una forma ovale e soprattutto sono saldamente adese al fusto del pelo e si trovano lateralmente ad esso.

Pedicolosi del corpo

È causata dal **pediculus corporis** che vive a livello degli indumenti.

È piuttosto rara e si osserva soprattutto nei nomadi e in persone dotate di una scarsa igiene personale.

Viene trasmessa tramite indumenti e materiale letterecio, sia le uova che il parassita non sopravvivono alle temperature di lavaggio dei vestiti ed infatti i soggetti infestati raramente si lavano o si cambiano gli indumenti.

È caratterizzata da intenso prurito e lesioni secondarie a grattamento che sono più evidenti sui pilastri ascellari anteriori, sulle regioni scapolari e sulla cintola (regioni in cui gli indumenti vengono più facilmente a contatto con la superficie cutanea sulla quale il parassita si sposta).

Pedicolosi del pube

È causata dal *Phtirus pubis* che si trova soprattutto a livello dei peli del pube ma può vivere anche a livello di tutti i peli del corpo (ascelle, cosce, ciglia e sopracciglia) tranne che in quelli della barba e del capillizio.

Viene trasmessa con il rapporto sessuale ma anche attraverso indumenti e asciugamani.

Determina prurito che si accentua durante le ore notturne.

Terapia

La terapia delle pedicolosi deve essere preceduta dalla disinfestazione delle eventuali fonti di contagio (per questo è importante la denuncia nei casi di pazienti che vivono in comunità e l'indagine epidemiologica).

La disinfestazione degli indumenti tramite bollitura o lavatura a secco è fondamentale della pedicolosi del corpo.

La tricotomia risolve il problema alla base ma non è facilmente accettata.

I farmaci attivi sui pediculi sono:

- Zolfo
- Mesulfene
- DDT
- Malathion (capo e corpo) che va applicato per 15 minuti prima di essere asporato mediante un lavaggio accurato, l'applicazione va ripetuta dopo 8 giorni anche se il prodotto è attivo sulle uova
- Permetrina meno tossica (capo)

Questi possono essere contenuti in diversi preparati, come shampoo creme e soprattutto che gel che sono più efficaci perchè consentono un contatto più prolungato.

In caso di localizzazione a livello corporeo prima del trattamento va fatto un bagno caldo prolungato e l'applicazione va fatta su tutto il corpo.

Per la localizzazione a livello delle ciglia viene utilizzato l'ossido giallo di mercurio al 2% sotto forma di unguento oftalmico 2 volte al giorno per 1 settimana.

Alcuni di questi farmaci non sono attivi sulle lendini per la cui rimozione si utilizza la pettinatura dei capelli con un pettine fitto bagnato con una soluzione di acido acetico al 5% o la applicazione di una soluzione di xilolo al 10% in olio di vasellina.

SCABBIA

È una dermatopatia parassitaria contagiosa causata dal *Sarcoptes scabiei hominis* caratterizzata da una lesione patognomica il cuticolo.

È presente un prurito intenso che si accentua la sera con il caldo delle lenzuola che favorisce la penetrazione della cute.

Durante la notte infatti l'acaro scava nello strato corneo dell'epidermide una galleria detta cuticolo lungo il quale depone le uova che si schiudono dopo 3-4 giorni.

Successivamente compare il cuticolo che è un piccolo rilievo lineare diritto o tortuoso della cute di colorito grigiastro dovuto ad una galleria larga 1 mm e lunga 3-7 mm scavata nel tessuto corneo dalla femmina del *Sarcoptes scabiei*.

Lungo il cunicolo sono contenute le uova e le deiezioni del parassita, all'estremità distale è presente l'eminenza acarica rappresentata da una squama biancastra (ricettacolo del parassita) mentre nell'estremità prossimale che rappresenta il punto di ingresso è presente una vescicola perlacea.

La lesione è pruriginosa e sono pertanto presenti anche lesioni secondarie a grattamento.

Le sedi elettive della scabbia sono le mani (superfici laterali delle dita, spazi interdigitali) superfici flessorie dei polsi, superfici estensorie dei gomiti, pilastri ascellari (diversamente da dermatite da contatto in cui è interessato il cavo ascellare), regione glutea.

Nei bambini possono essere interessate le superfici plantari e palmari.

Nell'uomo sono interessati anche i genitali mentre nella donna la regione dell'areola mammaria.

Si hanno anche lesioni eritemato-papulose poco flogistiche decapate con una crosta puntiforme grigiastra rosata dovute ad un fenomeno di ipersensibilità agli acari ed ai loro prodotti.

Si possono avere complicanze quali piodermizzazione e eczematizzazione.

Il contagio avviene per via diretta in quanto l'acaro non sopravvive a lungo nell'ambiente (rapporti sessuali o dormendo nel letto di pazienti scabbiosi) o più raramente per via indiretta (indumenti, bagni).

Nel soggetti con AIDS si osserva una forma particolarmente aggressiva che è la scabbia norvegese caratterizzata da estese lesioni eritemato-squamo-crostose molto cheratosiche e nodulari che interessano soprattutto tronco e gomiti.

La diagnosi viene fatta tramite l'evidenziazione del cunicolo attuata applicando inchiostro sulla cute e quindi detergendo con alcol: il cunicolo resta indicato dall'inchiostro penetrato che non viene asportato dal lavaggio successivo.

L'acaro inoltre può essere prelevato tramite un ago introdotto nel cunicolo.

È necessaria la denuncia se il paziente vive in comunità in modo da innescare l'inchiesta epidemiologica e operare una adeguata disinfestazione ambientale.

La terapia si basa sulla disinfestazione di indumenti e materiale letterario e asciugamani tramite esposizione all'aria per 48 ore o bollitura o lavatura a secco.

Va fatta poi medicazione preceduta da un bagno caldo e prolungato frignando energicamente le zone ammalate il modo da aprire i cunicoli (soprattutto nelle zone cheratosiche come i gomiti).

La medicazione va fatta su tutto il corpo escluso il volto ed il capillizio per 2-3 volte con intervalli di 48-72 ore, infine viene fatto un nuovo bagno seguito dal cambio degli indumenti.

I farmaci attivi sono:

- Benzil benziato al 25-30% che è irritante e pertanto può determinare una dermatite da contatto irritante
- Benzil benzoato + di clorofenotano
- Bucarbene + clorabutonolo
- Malathion
- Zolfo che è un cheratolitico ed un blando antiparassitario

DERMOPATIE DA ZECCHIE

Le zecche sono ascaridi ematofagi che possono pungere con il rostro dell'apparato buccale le parti scoperte dell'uomo e rimanervi infisse più giorni per poi cadere nell'ambiente dove sopravvivono a lungo in attesa di parassitare un nuovo ospite.

La puntura non provoca dolore.

In sede di morsicatura compare un nodulo granulomatoso rosso-cianotico pruriginoso a volte necrotico al centro, spesso persistente per mesi o anni.

In altri casi si verifica alopecia cicatriziale.

La terapia consiste nella rimozione precoce della zecca che viene allontanata applicando sulla pelle una piccola capsula contenente alcol o olio.

I noduli granulomatosi vengono trattati con cortisone o escissi chirurgicamente.

Le zecche inoltre possono trasmettere malattie infettive come quelle da Rickettsie o la malattia di Lyme o la borreliosi.

DERMOPATIE DA ACARI

Sono provocate dai cosiddetti acari minori (gli acari maggiori sono quelli della dermatite atopica?) delle derrate alimentari o che si trovano nel legno.

La lesione il cosiddetto strufolo caratterizzato da chiazze eritemato-edematose lenticolari con un alone eritematoso e una vescicola contenuto sieroso centrale che quando si rompe da origine ad una squamo-crosta (più grande di quella che si ha nelle lesioni da pulci e cimici).

Le lesioni interessano il traido e gli arti ma non il volto.

L'allontanamento dall'ambiente parassitato comporta una remissione delle lesioni entro 48-72 ore e questo è un dato molto importante da indagare all'indagine anamnesica.

La diagnosi viene fatta anche tramite la raccolta di polvere e l'esame microscopico per identificare il tipo di agente in quanto è diverso il tipo di disinfestazione.

La terapia viene fatta con cortisonici ed antistaminici sistemici.

ALOPECIA

Per alopecia si intende la scomparsa circoscritta o diffusa di capelli e/o peli che esistevano in precedenza.

L'ipotricosi è invece la carenza quantitativa di peli che prima esistevano.

L'assenza totale congenita di peli su tutto il corpo o su una zona localizzata viene invece definita atrichia mentre la assenza parziale congenita è detta ipotrichia.

Le alopecie e le ipotricosi possono essere:

- Presenti fin dalla nascita o comparse successivamente
- Congenite o acquisite
- Circoscritte, diffuse o totali cioè che interessano tutta la superficie corporea
- Transitorie (non cicatriziali) o definitive (cicatriziali)

L'alopecia cicatriziale rappresenta l'esito fibrotico-cicatriziale di processi patologici che comportano la distruzione del follicolo pilifero che quindi scompare cioè non si vedono i fori di uscita dei capelli (mentre nell'alopecia reversibile questi sono ancora presenti).

La patologia può interessare primitivamente il follicolo pilifero o la cute circostante.

ALOPECIA AREATA O AREA CELSI

È una dermatopatia di natura autoimmunitaria che interessa i capelli e/o i peli di tutta la superficie corporea.

Non ha predilezione per il sesso e colpisce soprattutto giovani-adulti che sono spesso ansiosi o emotivamente labili.

Gli stress psicofisici sono spesso riportati dal paziente come fattore scatenante.

Negli adulti l'alopecia areata può essere causata anche da episodi infettivi come tonsilliti, infezioni dentarie (?).

Si formano una o più chiazze in cui i capelli o i peli cadono in pochi giorni (chiazze glabre).

Le chiazze sono maggiormente visibili nelle zone in cui il pelo è più lungo e visibile: il capillizio e la barba.

Le chiazze alopeciche sono rotondeggianti con margini netti, pallide, circoscritte, lisce, spesso edematose, di consistenza ridotta, spesso asintomatiche per cui a volte è un familiare del paziente o il parrucchiere ad accorgersene.

Palpando la chiazza si ha una sensazione di minore consistenza come quando si palpa la neve.

Nelle chiazze in attività i capelli ai bordi cedono facilmente alla trazione ed hanno il tipico aspetto a punto esclamativo con la parte prossimale più sottile della parte distale e troncamento nella zona di origine: il punto è costituito dal bulbo pilifero mentre l'asta dal capello assottigliato.

L'evoluzione è variabile: nella maggioranza dei casi la caduta dei capelli si arresta spontaneamente e la ricrescita per lo più si verifica dopo alcuni mesi con la comparsa di peluria fine, ipo o acromica, a ciuffi che va pigmentandosi e irrobustendosi fino alla guarigione in 2-3 anni.

I peli in ricrescita hanno forma di punto interrogativo rovesciato.

Alcune chiazze possono persistere e tendere ad allargarsi.

Al capillizio l'alopecia può interessare le regioni parietali e temporali fino a circondare con una banda continua tutta la parte (area celsi ofiasica = a serpente) e ciò rappresenta un fattore prognostico negativo.

Possono essere presenti anche lesioni ungueali rappresentate da opacamento, superficie scabra e striature longitudinali.

Talvolta l'alopecia totale resta insensibile alle cure per tutta la vita (area celsi maligna) inducendo comprensibili conseguenze psicologiche.

La prognosi è in genere favorevole ma si possono avere recidive anche a distanza di anni, mentre è sfavorevole nell'alopecia totale ed in quella ofiasica.

Per quanto riguarda la diagnosi nella fase di attività può essere fatto l'esame di un ciuffo di capelli vicino alla chiazza (tricogramma) che permette di individuare i peli distrofici che sono peli decolorati, privi di guaina con estremità prossimale assottigliata.

L'eziopatogenesi della malattia sembra infatti legata ad un processo autoimmune cellulo-mediato rivolto verso il cheratinocita mitoticamente attivo della matrice pilare che porta all'arresto della formazione della cheratina del fusto che si assottiglia e si spezza.

Il pelo a punto esclamativo infatti rappresenta l'esito di 2 blocchi mitotici del cheratinocita: il primo spezza il pelo che riprende a crescere per subire un secondo attacco più devole che si limita a determinare l'assottigliamento del fusto.

È importante la diagnosi differenziale con la tricotilomania in cui le chiazze sono di forma irregolare o bizzarra e i capelli all'interno sono strappati e quindi a diversa altezza con la presenza di moncon ancora integri e con la tigna capitis in cui i capelli tronchi si trovano tutti alla stessa altezza.

La terapia con corticosteroidi è in grado di determinare l'arresto della progressione della malattia ma la diminuzione del dosaggio determina un fenomeno di rimbalzo con la ricomparsa della malattia in forma più grave perciò è preferita la terapia topica con vasodilatatori come alcol o acido salicilico.

TRICOTILLOMANIA

È una alopecia da frattura del fusto del pelo per trazione volontaria da parte del paziente.

Colpisce soprattutto nell'infanzia e nell'adolescenza.

Talvolta allo strappamento segue la tricofagia l'equivalente della più comune onicofagia e talvolta anche tricobezoar e sintomi conseguenti.

L'effetto finale sono una o più chiazze di alopecia solitamente di forma irregolare o bizzarra a margini netti.

Nella chiazza i capelli appaiono spezzati a diverse lunghezze di colore e struttura normale e non si staccano facilmente.

È importante la diagnosi differenziale con la tigna capitis in cui i capelli colpiti sono alterati e sono presenti segni infiammatori anche se modesti, inoltre i capelli tronchi sono tutti alla stessa altezza.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale con l'alopecia areata in questa la chiazza alopecia è sempre circolare a margini regolari e mancano i peli spezzati ad altezze diverse.

DERMOPATIE DA CAUSE FISICHE

Comprendono dermatopatie causate da:

1. radiazioni solari (fotodermopatie)
2. radiazioni ionizzanti
3. radiazioni termiche (freddo, caldo)

fotodermopatie

sono un gruppo di affezioni cutanee infiammatorie e degenerative scatenate dall'esposizione ai raggi solari.

Sono caratterizzate dalla cosiddetta fotosensibilità cioè da una reazione anormale della cute in rapporto all'irradiazione solare o artificiale.

Possono essere suddivise in:

1. dirette quando le radiazioni solari determinano un danno cutaneo direttamente
2. mediate quando invece provocano il danno tramite l'azione di un mediatore chimico endogeno o esogeno
3. idiopatiche

vi sono poi alcune patologie che sono scatenate o aggravate dall'esposizione ai raggi solari:

- a) dermatopatie fotocondizionate che sono determinate dall'esposizione alla luce solare ma costituiscono solo una delle espressioni di un complesso processo patologico (l'esposizione alla luce è condizione necessaria ma non sufficiente):
xeroderma pigmentoso

pellagra
albinismo
fenilchetonuria
vitiligine

b) dermatopatie fotoinfluenzabili che sono aggravate dall'esposizione alle radiazioni luminose:

LES
LED
Pemfigo eritematoso
Rosacea
Malattia di Darier
Eritema polimorfo
Dermatite atopica

Le radiazioni di interesse dermatologico sono quelle che sono in grado di raggiungere la superficie terrestre e sono rappresentate da:

- radiazioni ultraviolette UV 200-400 nm 10% che sono distinte in base alla loro capacità di penetrazione in:
 - UV A 400-320 nm pigmentogene hanno un maggiore potere di penetrazione in quanto raggiungono il derma medio e profondo
 - UV B 320-290 nm eritemigene hanno una minore capacità di penetrazione in quanto raggiungono soltanto l'epidermide, sono inoltre responsabili dei danni mutageni al cheratinocita
 - UV C 290-200 nm che vengono schermate dalla barriera di ozono e sono in grado di raggiungere la superficie terrestre in piccole quantità solo ad elevate altitudini, sono germicide
- radiazioni visibili 400-700 nm 40%
- raggi infrarossi 0.74-1.00 μ m 50%

dal 4 al 7% di tutte le radiazioni vengono riflesse dallo strato corneo mentre il resto viene assorbito da sostanze presenti nella cute dette cromofori che si distinguono in epidermici (melanina, acidi nucleici, aminoacidi, acido urocanico) e dermici (emoglobina, bilirubina e betacarotene).

I meccanismi di difesa della cute dalle radiazioni sono rappresentati dall'iperplasia epidermica dovuta ad incremento di attività del cheratinocita e pigmentazione dovuta all'incremento di sintesi, trasferimento e distribuzione dei melanosomi.

Dopo esposizione ripetuta al sole si verifica anche un incremento numerico dei cheratinociti.

La sensibilità della cute alla luce dipende dal colore della pelle per cui si possono distinguere diversi fototipi in base alla suscettibilità alla formazione di eritema (scottatura) e alla capacità di pigmentazione (abbronzatura): soggetti con pelle chiara, occhi chiari e capelli biondi o rossi saranno maggiormente suscettibili rispetto a soggetti con pelle olivastria, occhi scuri e capelli scuri.

La distribuzione delle lesioni delle fotodermatopatie è caratteristica nelle zone maggiormente esposte: fronte, naso, eminenze malariche, superfici lateroposteriori del collo, regione giugulare, superfici estensorie degli avambracci e dorso delle mani e dei piedi.

Non sono invece colpite le aree normalmente protette dalla luce dagli indumenti o dai peli (sopracciglia, baffi e cuoio capelluto), le pieghe palpebrali, nasolabiali e retrooculari e l'area sottomentoniera.

Le manifestazioni non sono necessariamente limitate alla stagione estiva e possono insorgere sia per esposizione diretta che riflessa.

FOTODERMATITI DIRETTE

Dermatite attinica acuta

L'esposizione alla luce solare e all'UV determina un eritema immediato che scompare dopo circa 30', dopo 4-8 ore si ha quindi un eritema ritardato che scompare gradualmente in 3-5 giorni seguito da pigmentazione.

Le radiazioni principalmente implicate sono le UV B ma anche gli UV A giocano un ruolo nell'arrossamento cutaneo.

In caso di elevata irradiazione le lesioni sono più gravi con un massimo di intensità entro 48 ore e sono caratterizzate da dolorabilità locale, infiammazione notevole e formazione di vescica-bolle con successiva desquamazione ad ampi lembi ed infine pigmentazione.

Nei casi più gravi si può anche avere febbre e malessere generale fino al colpo di sole causato soprattutto dalle radiazioni infrarosse che determinano vasodilatazione per effetto termico.

Dermatite attinica cronica

È causata dall'esposizione ripetuta e prolungata alle radiazioni solari come si verifica nei contadini, muratori, marinai etc.

Le UV A sono responsabili di un processo di senescenza cutanea dovuto ad alterazione della struttura del collagene dermico, caratterizzato da ispessimento della cute (mentre nel normale processo di senescenza si verifica un assottigliamento) con accentuazione dei solchi (formazione di rughe profonde) e riduzione dell'elasticità con indurimento della cute e accentuazione del disegno cutaneo.

Compaiono inoltre macchie iperpigmentate e ipopigmentate (macchie solari o senili) e telangectasie dovute alla dilatazione di capillari.

Si può avere anche la comparsa di chiazze giallastre quadrettate con molte depressioni follicolari che determinano un aspetto a buccia di limone (pelle citrina).

Si possono anche avere formazioni papulo-cheratosiche sul viso e sul dorso delle mani (cheratosi attinica) che sono sormontate da squame giallo-brunastre dure, tenacemente aderenti.

La cutis rhomboidalis nuchae è caratterizzata dalla presenza alla nuca e alla regione posteriore del collo di cute ispessita e rilevata, giallo-brunastro, divisa in losanghe regolari da solchi profondi (dovuta a distruzione delle fibre collagene).

La chelite attinica è simile alla cheilite da contatto ma coinvolge soprattutto il labbro superiore, è una lesione xerotico-desquamativa che poi diventa eritemato-desquamativa, compaiono quindi placche sclerotiche poi erosioni e lesioni nodulo-ulcerative da cui può originare un epiteloma anche plurifocale.

Una fotodermopatia diretta è costituita anche dalle efelidi.

FOTODERMATITI MEDIATE

Sono dovute all'azione combinata delle radiazioni luminose e di sostanze fotosensibilizzanti che raggiungono la cute per via sistemica o locale.

Le sostanze fotosensibilizzanti vengono trasformate sotto l'azione della luce solare dando luogo a metaboliti tossici o allergeni.

Le fotodermatiti mediate distinguono in tossiche e allergiche.

Le **reazioni fototossiche** sono dermatopatie acute eritemato-edemato-vescicolo-bollose ad evoluzione pigmentaria che compaiono dopo l'esposizione alla luce solare e l'introduzione per via generale di una sostanza fotosensibilizzante o in seguito al contatto con essa.

La gravità dipende dalla quantità di sostanza fotosensibilizzante introdotta e dall'intensità dell'esposizione solare.

Persistono o recidivano finché non si ottiene l'eliminazione della sostanza fotosensibilizzante.

Le sostanze fototossiche sono numerose: coloranti, antisettici e deodoranti (salicilanilidi) farmaci (sulfamidici, fenotiazidici, sulfaniluree, diuretici tiazidici).

Anche alcuni vegetali come lattice di fico o sedano determinano una fotodermatite che è detta fitofotodermatite.

Le **reazioni fotoallergiche** sono lesioni-eritemato-edemato-pomfoidi e vescicolo-bollose sotto forma di reazioni cutanee immunitarie causate da fotoallergeni topici o generali (ipersensibilità di IV tipo).

A differenza delle reazioni fototossiche presentano un periodo di incubazione e non richiedono concentrazioni elevate di fotoallergeni o di radiazioni luminose per il loro esplicarsi.

È importante la distinzione con la dermatite da contatto da areoallergeni che colpisce anche in questo caso le zone esposte ma si localizza anche in zone che sono protette dai raggi solari quali ad esempio le palpebre o la regione retroauricolare.

Le sostanze fotosensibilizzanti sono numerose: antistaminici (a base di promazina), cosmetici (a base di furocumarine), FANS, clorotiazidi, benzotiazine, pirazolonici, fenotiazine, cloroquina ed anche fotoprotettori come idrossiclorichina e PABA.

FOTODERMOPATIE IDIOPATICHE

Orticaria solare

È caratterizzata dalla comparsa pochi minuti dopo l'esposizione al sole, di eritema ed eruzione pomfoide con sensazione di prurito.

La sintomatologia dura 1-2 ore ed è espressione di un meccanismo di ipersensibilità di I tipo IgE-mediato.

Di solito le zone cronicamente esposte al sole come il volto e il dorso delle mani sono risparmiate.

Dermatite polimorfa solare

È la più comune delle fotodermatiti.

È caratterizzata da un notevole polimorfismo delle lesioni che possono essere eritemato-edematose, papulose, a placche, vescicolari e bollose, la variante papulo-vescicolare è localizzata in zone molto esposte al sole come il naso e le guance.

Compare dopo circa 3 giorni dall'esposizione al sole, ha un andamento progressivo e non scompare finché non cessa l'esposizione al sole.

Reticuloide attinico

È una fotodermatite che compare soprattutto in soggetti di sesso maschile > 60 anni.

È una dermatite cronica eritemato-desquamativa con a volte elementi papulosi diffusi, pruriginosa.

Eritema solare

È una fotodermatite molto comune caratterizzata da papule intensamente pruriginose.

Predilige il sesso femminile e compare dopo qualche ora dall'esposizione alla luce solare.

Si localizza alla scollatura e alle regioni deltoidee.

Acne solare

È una forma di acne che segue l'esposizione alla luce solare.

È caratterizzata da papule tipicamente cupoliformi localizzate soprattutto nello scollo ed in regione deltoidea.

diagnosi

i test da eseguire nel sospetto di una fotodermatite sono:

- dose eritemigena minima MED che è il tempo che un soggetto impiega a diventare eritematoso se esposto ad una fonte artificiale standard di raggi UV, è in funzione del fototipo ed è ridotta oltre che nelle forme ereditarie, nella dermatite fototossica e nella dermatite cronica attinica
- fototest o test di scatenamento: si basa sull'esposizione a dosi elevate e ripetute di UV A, UV B e visibile in modo da riprodurre la manifestazione spontanea della malattia, è positivo nell'eritema solare e nell'orticaria solare
- fotopatch test: è un test epicutaneo eseguito mettendo sostanze fotosensibilizzanti simmetricamente ai 2 lati del dorso, di cui un lato viene irradiato dopo 24-48 ore con raggi UV e controllato dopo altre 48 ore mentre l'altro lato funziona da controllo, è positivo nella fotodermatite allergica da contatto

terapia

nel momento in cui è stata individuata la sostanza fotosensibilizzante questa deve essere eliminata e in generale è consigliabile ridurre al minimo l'esposizione ai raggi solari.

La protezione dai raggi solari può essere effettuata anche con filtri e schermi solari.

Il filtro solare è una preparazione cosmetica e farmacologica che contiene sostanze che assorbono i raggi UV soprattutto UV B e quindi evita l'eritema ma non impedisce la pigmentazione.

Gli schermi solari sono polveri che riflettono i raggi solari e fanno da barriera, sono inclusi in liposomi che ne consentono l'assorbimento e la penetrazione in profondità con protezione quindi non solo dai raggi UV B ma anche dagli UV A.

Filtri e schermi vengono graduati in base al cosiddetto fattore di protezione che è dato da DEM zona fotoprotetta/ DEM zona non fotoprotetta.

Possono essere utilizzati fotoprotettori come vitamina E, ubiquinone e β -carotene.

Nel LES e LED sono utilizzati anche fotoprotettori sistemici come idrossiclorochina che è anche un antimalarico e antireumatico e va iniziato 10 giorni prima dell'esposizione al sole.

Può essere fatta anche una esposizione preventiva a lampade UV A (?) che aumentano la produzione di melanina.

USTIONI

L'ustione è una dermopatia acuta da energia termica (termo-dermopatia).

Può essere causata da diversi agenti ustionanti:

- fuoco
- sostanze solide o liquide surriscaldate

- Corrente elettrica che determina le cosiddette ustioni elettriche a causa del calore che si sprigiona per effetto Joule che è proporzionale alla resistenza offerta dai tessuti
- Scoppio di bombe
- Caustici acidi o alcali che determinano le cosiddette ustioni chimiche o causticazioni in cui il danno non è prodotto dal calore ma da sostanze chimiche ad elevata concentrazione che determinano al pari di questo denaturazione proteica e necrosi di tipo coagulativo

Fattori che condizionano la gravità del danno sono:

- ✓ Temperatura
- ✓ Tempo di contatto: il fuoco ha un contatto limitato mentre un liquido ha un contatto prolungato
- ✓ Natura dell'agente ustionante
- ✓ Et : nel bambino e nell'anziano le lesioni sono pi  profonde a causa del minore spessore della cute
- ✓ Sesso: nella donna le lesioni tendono ad essere pi  gravi
- ✓ Spessore della cute (sede cutanea): le zone in cui la cute ha un maggiore spessore come il palmo della mano o la pianta del piede sono maggiormente protette rispetto a quelle in cui invece la cute ha uno spessore minore come le pieghe
- ✓ Estensione dell'area ustionata che determina l'insorgenza o meno di ripercussioni sistemiche (malattia da ustione)

In base alla gravit  si possono distinguere 3 gradi di ustione:

- I Grado: vi   un danno epidermico superficiale con eritema attivo ed edema, vi possono essere lesioni vescicolo-bollose,   presente bruciore ma non dolore in quanto le terminazioni nervose dolorifiche si trovano pi  profondamente, risolve con esfoliazione e pigmentazione transitoria e restituito ad integrum in 4-6 giorni
- II Grado
 - superficiali: vi   danno epidermico completo con coinvolgimento del derma papillare, eritema, edema e formazione di flittene sierose o siero-emorragiche, aprendo la flittena troviamo cute arrossata esudante con mazzature biancastre, il dolore   intenso, la guarigione   spontanea e avviene in 2-3 settimane con riepitelizzazione a partire dai follicoli piliferi rimasti integri e dai residui epidermici presenti ai bordi delle lesioni
 - profondo: vi   danno epidermico completo con coinvolgimento anche del derma profondo e delle strutture nervose superficiali, si ha eritema molto intenso, edema e flittene sierose o siero-emorragiche, il dolore   meno intenso per la lesione dei nocicettori, i tempi di guarigione superano le 4 settimane e si ha la formazione di cicatrice
- III grado: si ha necrosi coagulativa del derma con formazione di escare bianco-grigiastre, non   presente dolore per distruzione delle terminazioni nervose, per l'assenza di residui cutanei non vi   tendenza alla riepitelizzazione e si ha la formazione di una cicatrice in 20-30 giorni che inizialmente   eritematosa e poi diventa discromica, pu  causare retrazioni cutanee deturpanti e riduzione o impotenza funzionale

la principale complicazione delle ustioni   rappresentata dalle infezioni causate dal fatto che la cute ustionata   facilmente colonizzata da batteri in genere appartenenti alla flora batterica cutanea del paziente.

I principali germi implicati sono *Stafilococcus Aureus*, *Streptococcus Pyogenes*, *Pseudomonas* (pus verde-azzurro) e anche *Clostridium Tetani* per cui   importante la vaccinazione antitetanica.

Le cicatrici che residuano inoltre possono rappresentare una lesione precancerosa da cui si pu  sviluppare un epiteloma spinocellulare (a causa dell'inclusione di materiale epidermico?).

Se l'ustione ha una estensione del 10-15% nel bambino o del 20-30% nell'adulto si possono avere gravi manifestazioni sistemiche che rappresentano la malattia da ustione.

Per calcolare l'estensione delle ustioni   necessario suddividere la superficie corporea in settori a cui vengono associate specifiche percentuali (regola del 9): 9% capo, 9% arti superiori, 36% tronco, 18% arti inferiori, 1% genitali.

Si ha inizialmente uno shock primario o neurogeno dovuto ad una crisi neurovegetativa che segue il trauma, dopo 2-6 ore subentra uno shock secondario ipovolemico causato da perdita di liquidi a causa dell'edema con conseguente emoconcentrazione, ipoproteinemia, ipocloruremia, iponatremia, iperpotassiemia, diminuzione della riserva alcalina e possibile insorgenza della MOF.

Con il successivo riassorbimento in circolo degli edemi si ha anche il riassorbimento delle tossine liberate dai tessuti ustionati che determinano ulteriori complicazioni di tipo tossiemico (NTA).

Infine si può avere una sepsi a partenza dal focolaio cutaneo.

Terapia

Le ustioni di I grado vanno detersi con saponi antisettici e quindi medicate con creme cortisoniche.

Le ustioni di II grado se la bolla è integra non vanno aperte in quanto il tetto è una protezione contro i germi, vanno protette con garza sterile, se invece la bolla è aperta o discontinua vanno asportati i lembi epidermici distaccati che possono diventare ricettacolo dei germi, vanno disinfettate con soluzioni antisettiche sotto forma di impacchi o creme.

I disinfettanti sono clorossidanti, clorexidina gluconato al 0.1%, iodapavidone, che sono utilizzati a concentrazioni minori rispetto alla dermatite da contatto in quanto manca la barriera cutanea.

Superata la fase di essudazione vanno usati disinfettanti sulfamidici (sulfadiazina d'argento) e antibiotici (gentamicina, amicacina, rifaximinina, sodio fusidato e mupiracina, gli ultimi 2 nel sospetto di una infezione stafilococcica).

Le ustioni di III grado vanno trattate con soluzioni topiche a base di enzimi proteolitici (fibrinolisi, collagenasi, desossiribonucleasi) per favorire la disgregazione ed il distacco dell'escara e la rigenerazione e riparazione dei tessuti.

Se la lesione è profonda è necessaria la terapia chirurgica che si basa sull'escarectomia cioè l'allontanamento delle zone necrotiche e la sostituzione dell'area rimossa con innesti dermoepidermici prelevati da altre aree di cute sana del paziente.

L'intervento del medico a domicilio consiste nella valutazione della gravità del quadro clinico in base all'estensione e alla profondità delle lesioni che orientano all'eventuale ricovero e la raccolta dei dati anamnesici perché si può trattare di un infortunio con implicazioni medico-legali.

Quando il medico ritiene che si tratti di un caso grave che richiede cure ospedaliere è necessario non sedare il paziente anche se questo è molto agitato perché questo potrebbe far insorgere più facilmente la condizione di shock.

Non è opportuno applicare nessun tipo di medicamento topico probabilmente dovrà essere rimosso in pronto soccorso, ma limitarsi a coprire le ustioni con un panno pulito o garze sterili e inserire un catetere a livello di una vena antecubitale.

La terapia dei grandi ustionati per la sua complessità va fatta in centri ad alta specializzazione e si basa sulla prevenzione e la cura dello shock, dello stato tossico e delle infezioni.

RADIODERMITE

È una dermatopatia causata da radiazioni ionizzanti o da sostanze radioattive che insorge in soggetti esposti a questi agenti fisici per scopi terapeutici o attività professionale.

Gli agenti causali comprendono:

- raggi α dotati di un modesto potere di penetrazione ma di notevole energia
- raggi β dotati di maggiore potere di penetrazione ma di minore energia
- raggi γ dotati di energia ancora minore ma di una notevole capacità di penetrazione
- raggi X che hanno una notevole energia

gli effetti delle radiazioni ionizzanti dipendono dal tipo di radiazione impiegata e dalla dose e dalla durata di somministrazione.

Per ridurre gli effetti infatti è opportuno frazionare la dose in sedute opportunamente intervallate.

I danni biologici delle radiazioni ionizzanti sono dovuti a:

- ionizzazione dell'acqua tissutale con formazione di perossidi tossici
- mutazione di DNA
- permeabilizzazione delle pareti cellulari causata dalla liberazione di enzimi

gli effetti dipendono inoltre dalla radiosensibilità dei tessuti dovuta alla loro attività replicativa, per cui sono più colpiti oltre che la cute anche il midollo, il tratto GI, le gonadi.

Nell'ambito della cute è più colpito lo strato basale rispetto al quello corneo.

Sono inoltre colpite le cellule in attiva replicazione che si trovano a livello di capelli e peli, ghiandole sebacee e sudoripare, unghie.

Inoltre la cute del bambino e della donna o che comunque è sottile è maggiormente radiosensibile.

Radiodermite acuta

È causata da esposizione massiva a radiazioni al fine di distruggere un tessuto neoplastico.

È caratterizzata da eritema, edema e bruciore che regrediscono dopo 3-5 giorni con desquamazione.

In caso di esposizione maggiore si verifica dopo 2-3 giorni dalla regressione della fase eritematosa una seconda fase con petecchie, alopecia, comparsa di vescicolo-bolle che poi danno origine a erosioni dolenti, formazione di squamo-croste e lenta riparazione con esiti atropo-pigmentari, telangectasie e cute xerotica.

Le lesioni vengono peggiorate dall'esposizione alla luce solare.

Radiodermite cronica

Può insorgere come cronicizzazione di una forma acuta o per l'assorbimento ripetuto di piccole dosi di radiazioni.

È una dermatopatia tipica dei radiologi e dei chirurghi che operano con l'ausilio della radiografia.

Si verifica diradamento dei peli del dorso delle mani fino all'alopecia, poi si ha assottigliamento della lamina ungueale con formazione di strie longitudinali melaniche.

L'interessamento delle ghiandole sebacee con riduzione della produzione di sebo porta alla xerosi cutanea mentre la riduzione della produzione di melanina comporta la formazione di aree di ipocromia.

Sono presenti inoltre alterazioni dei vasi che determinano ulcerazioni e telangectasie.

Quindi compaiono cheratosi e placche scleroatrofiche che possono degenerare in un epiteloma squamocellulare.

Le lesioni sono aggravate dall'esposizione alla luce pertanto è necessario l'utilizzo di schermi solari.

È fondamentale la profilassi delle radiodermi tramite tecniche corrette di irradiazione e schermatura adeguata.

A dermatopatia instaurata è molto importante proteggere la cute da lesioni delle radiazioni luminose e termiche, evitare eccessivi lavaggi ed insaponature e microtraumi.

Lesioni da basse temperature

Comprendono:

- congelamento
- eritema pernio
- fenomeno di Raynaud, acrocianosi e livedo reticularis
- orticaria a frigore

eritema pernio o geloni

Il geloni colpiscono in prevalenza donne giovani e bambini soprattutto se soffrono di alterazioni di tipo vasospastica della vascolarizzazione distale come acrocianosi.

Sono colpite caratteristicamente mani, piedi, orecchie e ginocchia soprattutto nei periodi di temperatura fredda e di cambiamento di temperatura.

Le lesioni sono caratterizzate da intumescenze rosso-violacee a superficie tesa e lucente, fredde, che determinano prurito e poi dolore.

Si verifica infatti eritema passivo con congestione ed edema che quando sono molto intensi determinano la formazione di flittele sierose-emorragiche quindi ulcere e formazione di un escara.

La causa scatenante è il freddo soprattutto se umido che determina stasi.

Spesso la cute intorno alle lesioni è sudata come anche nell'acrocianosi a causa dell'iperidrosi e ciò fa pensare che vi sia anche una componente emotiva nell'eziopatogenesi di questa patologia.

Nei casi di eritema pernio intenso e recidivante è opportuno fare analisi volte ad escludere patologie sistemiche di cui questo è una manifestazione come LES e ipotiroidismo.

La terapia locale deve essere soprattutto preventiva consigliando di asciugare bene le mani dopo i lavaggi, di proteggerle dal freddo, applicare prima dell'esposizione al freddo pomate o unguenti grassi o vasodilatatori per via sistemica (escina, pentossifillina).

Congelamento

Si manifesta in seguito all'azione locale delle basse temperature soprattutto nelle zone non protette da indumenti (mani, orecchie, naso) o per contatto di materiale molto freddo come, neve, ghiaccio o acqua fredda.

Possiamo distinguere 3 gradi:

1. grado: reazione vasocostrittiva con dolore, anestesia locale, difficoltà nei movimenti, che lascia il posto ad iperemia passiva per vasodilatazione con insorgenza di eritema pernio

2. grado: compaiono flittene sierose o sieroemorragiche per l'accentuarsi dell'edema e ulcerazioni
3. grado: si hanno occlusioni vasali per trombosi da agglutinazione delle emazie che determina necrosi fino alla gangrena con formazione di un escara la cui eliminazione porta alla formazione di una piaga che ripara con cicatrici retraenti (il riassorbimento di prodotti tossici dalle zone di gangrena può determinare complicanze renali)

la terapia consiste nel riscaldare la zona interessata con acqua calda a 37° e utilizzare vasodilatatori, se la lesione è già organica è necessario l'utilizzo di eparina e destrano che riducono la trombosi intravascolare, nei casi gravi viene fatta una escarectomia (l'escara però si deve demarcare da sola cioè deve essere eliminata come corpo estraneo).

CAP 5 NEOPLASIE EPITELIALI E LESIONI PRECANCEROSE

5.1 NEOPLASIE EPITELIALI DELL'EPIDERMIDE

Generalità

Per neoplasia s'intende una proliferazione cellulare eccessiva, afinalistica e disorganizzata nel contesto del tessuto normale, che tende a persistere anche quando lo stimolo induttore reale o presunto viene meno.

L'iperplasia invece è una proliferazione cellulare che conserva però un'architettura regolare e di regola regredisce quando lo stimolo induttore cessa.

Benché le neoplasie cutanee siano conosciute da molti secoli, la scoperta dei primi carcinogeni chimici (come la fuliggine e l'arsenico) risale ad appena il secolo scorso. Soltanto trent'anni fa invece si cominciò ad ipotizzare un collegamento tra neoplasie e sistema immunitario. Oggi si è scoperto che nell'induzione delle neoplasie giocano un ruolo alcuni virus del gruppo HPV, retrovirus e malattie caratterizzate da difetti dei meccanismi di riparazione del DNA (come lo Xeroderma pigmentoso).

L'incidenza delle varie neoplasie varia notevolmente in relazione in a: sesso, età, razza, fattori genetici, fattori familiari, regione geografica, occupazione individuale.

Carcinoma basocellulare (basalioma)

Tumore maligno formato da cellule simili a quelle dello strato basale e delle strutture epiteliali degli annessi cutanei.

Eziologia

Tra i fattori predisponenti noti vi sono la razza bianca, il sesso maschile, l'età avanzata, la familiarità positiva, la foto esposizione cronica prolungata con ustioni solari in età infantile, traumi locali, radiazioni ionizzanti e l'esposizione all'arsenico. Inoltre può insorgere sopra ulcere distrofiche croniche, cicatrici e amartomi preesistenti.

Clinica

La sede più frequente è il capo e il collo, soprattutto la parte centrale del viso, mentre le regioni palmo plantari sono raramente coinvolte e le mucose, inspiegabilmente, mai. Il basalioma è più spesso multifocale; ne esistono tre tipi clinici diversi:

- ◆ **tipo nodulare:** appare come una placca o un nodulo di colore rosa-rosso o bruno irregolare, con superficie liscia, squamosa o ulcerata; la melanina può essere assente, presente in tracce oppure abbondante (nella varietà pigmentata); se è scarsa possono essere visibili le caratteristiche teleangectasie; questa varietà sul viso è possibile che sia rapidamente ulcerativa e infiltrante sin dai primi stadi ("ulcus rodens")
- ◆ **tipo superficiale** (o pagetoide): si presenta come una placca eritematosa, delimitata da un orletto epiteliale leggermente rilevato, con la parte centrale spesso desquamante e atrofica, variamente pigmentata; è la forma prevalente a livello del tronco;
- ◆ **tipo morfeiforme** (sclerodermiforme): compare quasi solo nel volto e all'aspetto di una placca o lievemente rilevata o depressa, di colore biancastro o giallo avorio, a contorni poco distinguibili; non è quasi mai ulcerato e il suo riconoscimento clinico non è agevole come per le altre forme

Non sono note lesioni precancerose per il basalioma.

Il decorso clinico è sempre alquanto lento e progressivo, tranne che per il tipo ulcerativo, che può interessare altri organi o apparati (occhio, ossa, cervello); soltanto eccezionalmente si hanno metastasi, prima linfatiche poi ematogene (0,1% dei casi ma molti di più tra i pazienti HIV+).

Esistono inoltre sindromi familiari geneticamente determinate caratterizzate tra l'altro da carcinomi basocellulari multipli, che insorgono in giovane età, ad esempio la sindrome di Gorlin e Golz e la sindrome del nevo basocellulare.

Istopatologia

Il basalioma origina da cellule immature pluripotenti delle strutture epiteliali degli annessi cutanei ed è costituito da aggregati di cellule basalioidi irregolarmente sparse nel derma; all'interfaccia tra neoplasia e

derma le cellule neoplastiche si dispongono a palizzata (durante i processi di fissazione si producono delle spaccature, clefts, a questo livello e anche questo costituisce un elemento di diagnosi).

Esistono quattro possibili tipi istologici (solido, cistico, adenoideo, cheratosico), ma non c'è un netto confine tra questi e nemmeno corrispondenza tra il pattern microscopico e l'andamento clinico. La stretta dipendenza tra la componente epiteliale neoplastica vera e propria e lo stroma rende conto della rarità delle metastasi

Diagnosi differenziale

In fase iniziale è con il nevo di Miescher e il mollusco contagioso, che ha un cratere centrale pieno di cheratina ed è a rapida insorgenza.

La forma superficiale può assomigliare alla malattia di Bowen, a un'area di psoriasi o di dermatite seborroica. La forma nodulare pigmentata invece è quasi indistinguibile sul piano clinico dal melanoma cupoliforme, mentre si differenzia da la cheratosi seborroica per le maggiori dimensioni e l'assenza dei piccoli pozzetti ripieni di cheratina.

Terapia

Indispensabile è l'accertamento istologico; la terapia d'elezione è l'escissione chirurgica con riparazione per prima intenzione, per scorrimento dei lembi o auto-innesto. Per lesioni multiple, piccole e superficiali si può adoperare la crioterapia o la diatermocoagulazione. Nei soggetti anziani connessioni estese non operabili si fa la radio terapia e la chemioterapia topica (con pomate a base di 5'- fluorouracile)

Carcinoma spinocellulare (cr. epidermoide o cr. squamocellulare)

Neoplasia maligna derivata dai cheratinociti dell'epidermide, in grado di metastatizzare.

La sua incidenza è circa quattro volte inferiore a quella del basalioma, ma 8 volte superiore a quella del melanoma, ed è forse sottostimata.

Eziologia

È data dai tre seguenti ordini di fattori:

- ◆ ambientali: sole, petrolio e derivati, insetticidi, raggi UVA, radiazioni ionizzanti, arsenico
- ◆ individuali: genodermatosi (come lo xeroderma pigmentoso), albinismo, età, sesso, foto tipo, abitudine al tabacco, terapie immunosoppressive
- ◆ patologie cutanee preesistenti: ulcere croniche, radiodermite cronica, lesioni granulomatose, cicatrici, LED, lichen sclero-atrofico

essi possono agire da soli o in sinergia

Clinica

Sulla cute le sedi più frequenti sono le zone di foto esposizione, dove il carcinoma è preceduto spesso da una cheratosi attinica. In fase precoce si presenta come papula o nodulo di colore rosa-rosso con margini irregolari e indefiniti, poi progredisce a placca o grosso nodulo, con superficie cheratosica, crostosa o ulcerata.

Sulle mucose e sulle zone di passaggio (bocca, ano e genitali) la neoplasia è rapidamente invasiva e metastatizzante e nelle fasi avanzate appare come un nodulo o una placca di consistenza duro lignea; si ipotizza che alcuni siero tipi di Papilloma virus (trasmissibili sessualmente) possano indurre la neoplasia in queste sedi. A livello dei genitali può insorgere de novo oppure essere preceduta da eritroplasia (di Queyrat) o da un condiloma acuminato gigante (tumore di Buscke-Lowenstein).

Al livello delle labbra e della mucosa orale può essere preceduto da una leucoplasia o da una eritroplasia, poi assume un aspetto vegetante (cfr: "l'uomo dal fiore in bocca" di Pirandelliana memoria).

Variante particolare è l'*epitelioma cuniculatum*, che si presenta in regione plantare come un'area cheratosica ulcerata in più punti dalla quale fuoriescono alla spremitura le perle cornee, maleodoranti.

Le forme che insorgono in zone non foto esposte (nel contesto o meno i lesioni cutanee preesistenti, compaiono all'inizio come noduli cheratosici che poi si espandono e si ulcerano); la cheratosi attinica è quindi senza dubbio la lesione precancerosa d'eccellenza ma sono importanti anche le cheratosi arsenicali, da catrame, da radiazioni.

L'incidenza delle metastasi è basa per le forme cutanee ma molto elevata per le forme mucose o delle aree di passaggio.

Istopatologia

Al microscopio la neoplasia è costituita da ammassi irregolari di cheratinociti proliferanti nel derma e nell'ipoderma, con varia tendenza alla cheratinizzazione e alla formazione di perle cornee (a seconda del grado di differenziazione); a parte la variante di carcinoma verrucoso, che è esofitico e scarsamente infiltrante il derma, la neoplasia è quasi sempre endofitica e ulcerata. Quando la neoplasia è molto indifferenziata sono necessari gli anticorpi anti cheratina per differenziarla da un adenocarcinoma

Diagnosi differenziale

- ◆ con il basalioma: questo solitamente presenta un orletto epiteliale rilevato e ha una superficie lucente con teleangectasie
- ◆ con il cheratoacantoma: questo ha una forma regolare a cupola con cratere centrale cheratosico
- ◆ con la cheratosi attinica, la leucoplasia, l'eritroplasia e la malattia di Bowen: spesso è necessaria l'istologia

Terapia

Valgono le stesse considerazioni fatte per il basalioma, tuttavia i casi localizzati alle mucose o aree di passaggio sono di competenza del chirurgo oncologico, che deve fare anche la dissezione dei linfonodali regionali. Nei casi non operabili si ricorre all'infissione di radio e cobalto radioattivi.

Cheratoacantoma

Neoplasia cutanea a rapida evoluzione, con tendenza alla regressione spontanea, costituita da cheratinociti atipici ben differenziati che originano dall'infundibolo follicolare; da alcuni è considerato una variante del carcinoma spinocellulare, che colpisce i maschi in età media adulta, anziché senile.

Eziologia

i fattori di rischio sono più o meno quelli visti per il carcinoma spinocellulare (tra tutti: esposizione solare, catrame e oli minerali).

Clinica

Benché il tumore insorga dai follicoli piliferi, può localizzarsi anche alle mucose e all'area sub-ungueale; in ogni caso la maggior parte delle lesioni compare sulla faccia il suo collo. Il decorso clinico classico prevede la comparsa di una piccola papula eritematosa che nell'arco di qualche mese diventa cupoliforme, con al centro un cratere ripieno di cheratina; nei mesi successivi la lesione tende a regredire spontaneamente lasciando una cicatrice depressa. Rare sono le forme giganti, distruttive, con un progressivo sviluppo periferico e risoluzione centrale: perlopiù esse sono limitate alle forme multiple familiari.

È considerato una variante poco aggressiva del carcinoma spinocellulare classico, dalla quale si differenzia per l'aspetto, la rapida evoluzione e la regressione spontanea.

La diagnosi differenziale con il mollusco contagioso è agevole sul piano istologico, meno su quello clinico, mentre la verruca volgare non ha il cratere centrale e l'aspetto a cupola.

Terapia

Anche se la neoplasia regredisce da sola, l'escissione chirurgica è comunque consigliabile perché produce esiti cicatriziali migliori.

5.2 LESIONI PRECANCEROSE

Leucoplasia/leucocheratosi

Benché sia invalso l'uso di questo termine per indicare qualsiasi papula o placca biancastra delle mucose non eliminabile con il raschiamento, si dovrebbe riservare questa denominazione a forme particolari di carcinoma in situ delle mucose, che presentino cheratinociti atipici gli strati inferiori dell'epitelio. Nella leucocheratosi invece non ci sono le atipie cellulari; in entrambi i casi il colore biancastro deriva dalla presenza anomala di cellule corneificate.

I fattori di rischio più importanti sembrano essere il tabacco e l'alcool, specie se associati.

Clinica

La lesione inizia una piccola papula biancastra asintomatica che può eventualmente progredire a una placca o a un nodulo irregolari, con superficie verrucosa; l'eventuale comparsa di ulcerazione e sanguinamento indica la probabile trasformazione a neoplasia invasiva, la quale infiltra il derma e metastatizza assai rapidamente.

La sede preferenziale è la mucosa orale, l'età di maggiore insorgenza è a partire dalla quinta decade di vita.

La diagnosi di certezza è solo istologica: lesioni biancastre della mucosa orale di altro tipo sono la leucocheratosi, il nevo bianco spongioso e la discheratosi congenita.

Nel caso della leucocheratosi ricercare sempre cause di frizione cronica, come apparecchi protesici e denti malocclusi, che producono lesioni di forma peculiare lineare; dopo aver rimosso tali cause di verificare se la lesione regredisce spontaneamente.

Il lichen planus può produrre lesioni orali simili, ma esse di solito sono multiple, simmetriche, reticolate o a spruzzo di calce e accompagnate da lesioni cutanee simili.

La distinzione con la candidosi cronica iperplastica può essere fatta invece solo sul piano istologico.

La leucoplasia orale villosa (EBV-relata), compare infine esclusivamente nei malati di Aids.

Terapia

Eliminare i fattori predisponenti induttivi e fare controlli periodici prolungati. Al minimo accenno di variazione morfologica fare un'escissione radicale, oppure usare in alternativa la diatermocoagulazione e la crioterapia.

Eritroplasia

Presenta stretti rapporti con la leucoplasia, tanto che i quadri microscopici sono pressoché sovrapponibili. Se ne differenzia sul piano clinico per il colore rossastro e la maggiore e più rapida evoluzione verso il carcinoma spinocellulare (la leucoplasia invece può anche regredire, seppur raramente). Esistono anche forme di passaggio (leucoertitroplachie).

L'eritroplasia può comparire anche sui genitali (*eritroplasia di Queyrat*, sul foglietto interno del prepuzio), nell'uretra e sulla congiuntiva: per queste localizzazioni sono ritenute importanti concause la scarsa igiene (non compare mai nei circoncisi), infezioni erpetiche ricorrenti e traumatismo cronico.

Clinica

Inizialmente si presenta come una papula (isolata o multipla) eritematosa e leggermente desquamante, scarsamente sintomatica (poco prurito e dolore locale), poi si trasforma in una placca irregolare. A livello dei genitali la progressione è molto lenta, mentre nel cavo orale l'evoluzione a carcinoma spinocellulare invasivo è sempre abbastanza rapida e frequente.

Diagnosi differenziale

come per la leucoplasia, la diagnosi di certezza è solo istologica: sui genitali la lesione va differenziata dalla balanopostite plasmacellulare, che istologicamente non mostra atipie citologiche né discheratosi; a livello del cavo orale va distinta da una comune papula rossastra da irritazione cronica.

Terapia

Le lesioni del cavo orale vanno asportate radicalmente per via chirurgica, facendo controlli periodici per una eventuale seconda neoplasia orale o un altro carcinoma del tratto digestivo; le lesioni genitali invece possono essere trattate anche con la crioterapia, la diatermocoagulazione e il 5'-fluorouracile topico.

Cheratosi solare (o attinica o senile)

alterazione circoscritta della cute esposta al sole, caratterizzata sul piano clinico da cheratosi tenacemente aderente, e sul piano istologico da alterazione epidermiche che possono progredire in tempi variabili verso il carcinoma spinocellulare.

Le radiazioni attiniche hanno un effetto cumulativo, e questo è maggiore soggetti con pelle chiara, occhi azzurri e presenza di efelidi (foto tipo I).

Clinica

La lesione iniziale, che passa spesso inosservata, consiste in un'area teleangectasica di 1-2mm di diametro, che diventa progressivamente cheratosica, formando una squama biancastra ben adesa, oppure un vero e proprio corno cutaneo. Molto frequentemente le lesioni sono multiple.

L'evoluzione maligna deve essere sospettata quando la lesione tende a rilevarsi e compare un alone eritematoso periferico o un'erosione superficiale: peraltro questa evenienza avviene raramente e in alcuni casi le lesioni possono addirittura regredire se si riduce l'esposizione al sole.

Diagnosi differenziale

Lesioni multiple con squame aderenti secche in un soggetto anziano con accentuata senescenza cutanea non pongono dubbi diagnostici. La presenza in un soggetto giovane deve far sospettare lo xeroderma pigmentoso. Lesioni singole al volto vanno distinte dal basalioma superficiale, che spesso, ma non sempre, presenta un orletto epiteliale. Una lesione da LED infine è più marcatamente eritematosa e atrofica.

Terapia

Lesioni uniche sono trattate con crioterapia e diatermocoagulazione; lesioni multiple con applicazioni topiche di tretinoina e 5'-fluorouracile. I foto protettori (schermi e filtri) sono consigliati ai soggetti con foto tipo I e a coloro che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Cheilite attinica

Rappresenta una forma di cheratosi solare localizzata alle labbra, soprattutto a quello inferiore. Le donne e i neri sono meno colpiti, per l'effetto foto protettore dei rossetti e della melanina rispettivamente.

Clinica

Dopo anni di esposizione al sole compare la prima edema ed eritema, seguiti da xerosi e desquamazione. Successivamente compaiono placche grigiastre palpabili, ragadi, vescicole, erosioni e croste. La comparsa di un nodulo verrucoso o di una ulcerazione indica la probabile transizione a carcinoma spinocellulare (che, come già visto, ha una più precoce capacità metastatizzante).

Diagnosi differenziale

LED, cheilite eczematosa da contatto (fare un'attenta anamnesi corredata da test epicutanei).

Terapia

Se la lesione è piccola basta la diatermocoagulazione, altrimenti asportazione chirurgica.

5.3 MELANOMA

E' un tumore maligno che origina dai melanociti della cute e delle mucose, o che costituiscono i nevi, o, molto più raramente, dai melanociti che sono posti in sedi extracutanee (occhio, meningi, orecchio interno).

Epidemiologia

Era considerato un tumore raro in passato, (1-2/100000), ma oggi non è raro trovare tassi di incidenza di 10-30 per centomila. La prevalenza aumenta nei soggetti bianchi, con uguale incidenza fra i due sessi.

Picco di età: 40-50.

Fattori di rischio individuali:

- Predisposizione familiare
- Elevato numero di nevi (>50), specie congeniti
- Fenotipo a pelle chiara, con occhi e capelli chiari
- Assenza dell'oncosoppressore p16 (correlazione con probabilità di sviluppare la neoplasia)

Fattori di rischio ambientali:

- Esposizione al sole (oggetto di discussione). Sembra che il dato più importante sia la presenza di ustioni solari in età infantile nei soggetti a pelle chiara

Quando si cerca un melanoma in un soggetto a rischio, è bene osservare tutte le aree della cute, anche quelle che il soggetto non visita da solo (spazio fra le dita, pianta del piede, parte posteriore del padiglione auricolare...)

Classificazione clinica

Può svilupparsi ex novo o insorgere su un nevo preesistente. Del melanoma è possibile distinguere vari stadi clinici di sviluppo (classificazione clinica) che si associano ad un aspetto morfologico differente, e anche alcune diverse famiglie istologiche (classificazione istologica).

Il comportamento della neoplasia è influenzato sia dall'aspetto clinico che da quello istologico, e quindi descriviamo entrambi.

Durante una visita, un melanoma può apparire all'ispezione di tre tipologie: **melanoma piano non palpabile, melanoma piano palpabile, melanoma cupoliforme**. Esiste poi una forma da sovrapposizione che prende il nome di **melanoma piano-cupoliforme**.

Melanoma piano

In entrambe le forme si presenta come una lesione irregolare, di dimensioni in genere maggiori di 6 mm, che si accresce dal centro alla periferia (crescita orizzontale). Si ha nell'80% dei casi, e per questa forma può essere di aiuto la regola mnemonica ABCDE:

A- Asimmetria (rispetto ad una linea centrale)

B - Bordi irregolari, a carta geografica

C - Colore nero, o policromo, con varie tonalità di marrone ma anche rosso o bluastro

D - Dimensioni maggiori od uguali a 6 mm

E - Evoluzione (progressiva, la sua morfologia è in cambiamento), Età (superiore ai 15 anni), Elevazione (nel contesto della lesione compare una papula o un nodulo).

Di solito la forma palpabile e quella non palpabile si susseguono durante l'evoluzione clinica della malattia.

Forma piana non palpabile

Piccolo al tronco e agli arti, può essere molto grande ("in chiazza") al viso e nelle mucose. In questa fase ha una aggressività molto modesta, e la guarigione dopo l'asportazione è la regola. Delle ABCDE, è spesso presente la A e la B, e a volte anche il Colore scuro o nerastro, a volte irregolare.

E' possibile confonderlo con altre lesioni benigne, e la diagnosi differenziale si fa osservando il colore (più intenso rispetto agli altri nevi dello stesso soggetto), l'età di insorgenza (più tardi rispetto agli altri nevi), il raddoppio delle dimensioni in 6-8 mesi.

Forma piana palpabile

Lesione lievemente rilevata sulla cute. Può essere piccolo, e si chiama "**papuloso**" (1 cm) o molto più grande (molti cm), e si chiama allora "**in placca**".

Le caratteristiche ABCDE sono molto accentuate, e la forma è bizzarra, i bordi molto irregolari, il colore disomogeneo, eccetera. Il nevo con il pelo è differenziato, se invece lo perde è sdifferenziato e può essere un segno di malignità, mentre la presenza di aree grigie, cheratinizzate, sono segno di quasi sicura malignità. Questo è un processo detto di **regressione spontanea**, e al centro della lesione compaiono aree ipotrofiche grigiastre o anche del colore della cute normale, che danno alle lesioni un aspetto a chiazza o ad anello. Talvolta la regressione può essere completa, e il melanoma si evidenzierà allora solo per le metastasi linfonodali.

Melanoma cupoliforme

Forma meno frequente (18%), compare su cute sana e si accresce in altezza. E' una papula o nodulo, di forma regolare emisferica, liscia, di colore bruno o nerastro. E' carnoso, spesso sanguinante o eroso, ricoperto da croste o squame ematiche. Il confine con la cute circostante è netto (tutta la caratteristica ABCDE è in questi casi molto poco utile). Il pigmento, a volte, può essere diminuito o anche del tutto assente (**melanoma acromico**), e se si osserva attentamente alla base della lesione si può vedere una sfumatura nerastra di pigmento residuo (**fuga del pigmento**, lesione molto importante e patognomica).

Melanoma piano-cupoliforme

Insorgenza di un elemento papuloso o nodulare nel contesto di un melanoma piano. E' un evento molto frequente che rappresenta un aspetto evolutivo della malattia.

Tutte le varianti cliniche descritte possono essere circondate da **satelliti**, ossia lesioni tumorali neri o acromici, perilesionali, che sono metastasi locali a propagazione linfatica.

Classificazione istologica (Clark-McGovern)

Melanoma non invasivo

Detto anche "in situ", è caratterizzato dalla proliferazione soltanto intraepidermica di melanociti atipici. Si può considerare anche una lesione precancerosa in quanto priva di attività metastatica. Presentano sempre la morfologia clinica del melanoma piano

Ne esistono diversi tipi:

- **Melanosi premaligna:** melanoma invasivo a diffusione superficiale, con melanociti, all'interno dell'epidermide, atipici, di grandi dimensioni.

- **Lentigo maligna di Hutchinson-Dubreuilh** (due famosi ricercatori suicidatisi assieme per la bruttezza dei loro cognomi): predilige le sedi fotoesposte, ed è caratterizzata dalla proliferazione continua di melanociti nello strato **basale** della pelle, dove possono aggregarsi in piccoli nidi neoplastici
- **Melanoma non invasivo acrale-lentiginoso**: superfici palmari e plantari, nel letto subungueale e nelle mucose. Ci sono grandi melanociti dendroidici, peculiari, diffusi nello strato basale.

Melanoma invasivo

I primi tre tipi sono in genere piani, il nodulare è sempre cupoliforme

- **A diffusione superficiale**: forma più frequente (70%), si trova in ogni sede cutanea e mucosa, ed ha la caratteristica che la componente intraepidermica circostante è di tipo melanosi premaligna
- **Lentigo maligna**: nettamente più frequente nelle aree fotoesposte, specie nel dorso delle mani e nel volto, insorge oltre i 60 anni ed evolve molto lentamente. La componente adiacente al tumore è di tipo lentigo maligna non invasiva.
- **Melanoma acrale lentiginoso**: più frequente nei neri e negli occidentali, non si associa in genere a nevi preesistenti e insorge nelle sedi plantari, subungueali e mucose. Ha un pattern lentiginoso e naturalmente la componente perilesionale è di tipo non invasivo acrale-lentiginoso.
- **Melanoma nodulare**: fin dall'inizio evolve verso l'alto (verticale), e insorge de novo su cute sana senza evidenza di una fase preinvasiva. A differenza degli altri tipi, i melanociti infiltrano **direttamente** il derma, e quindi in pratica non esiste una fase in situ. E' spesso aggressivo e viene diagnosticato tardi. La caratteristica è di non avere una componente adiacente la parte invasiva del tumore.

Esistono poi delle forme più rare (verrucoso, polipoide, desmoplastico, mixoide, multiplo), e se non ci sono caratteri istologici precisi, si parla di melanoma inclassificabile.

Diagnosi

Valutazione clinica

Vedi scala ABCDE

Valutazione dell'associazione nevo-melanoma

Segni di allarme per la variazione osservata su un nevo sono:

- Modificazione del colore
- Improvvisa comparsa di una lesione rilevata
- Rapido aumento di dimensione o spessore
- Erosione o sanguinamento spontaneo (è errato il concetto che se un nevo viene escoriato può diventare maligno)
- Formazione di croste
- Segni di flogosi
- Prurito o dolore

Variazioni di forma e colore possono anche avere cause benigne

Variazioni cliniche in rapporto alla sede

- **Volto**: specie negli anziani, il melanoma si sviluppa in forma piana ed evolve con grande lentezza, prediligendo il volto. Mentre però rimane stabile nella sua aggressività, finisce per estendersi di molti centimetri e assume un aspetto a placca, con margini a carta geografica. Tale condizione è equivalente alla lentigo maligna.
- **Regioni palmo plantari**: un melanoma piano può avere un colorito sfumato e margini poco evidenti, con una modesta atipia. Questo può portare alla sottovalutazione della neoplasia.
- **Mucose**: lesione unica, piana o a cupola, caratterizzata da precoce ulcerazione
- **Sede sottoungueale**: può essere confusa con un versamento emorragico, ma non viene eliminata con la crescita della lamina ungueale, anzi tende ad accrescersi. Molto raramente può assumere un aspetto verrucoso.

Markers

Virtualmente tutti i melanomi, di qualunque tipo, esprimono la proteina **S-100**. L'anticorpo monoclonale HMB-45 riconosce spesso melanociti neoplastici fortemente attivi. Altro marker è la **vimentina**.

Diagnosi differenziale

- **Nevo melanocitico piano atipico:** se di diametro > 1cm, il nevo può essere asimmetrico nella forma e nella pigmentazione, ma il disegno è ben conservato e i bordi sono netti.
- **Nevo di Spitz:** colore disomogeneo e nella forma pigmentata (nevo di Reed), nerastro, molto simile ad un melanoma. Ma è simmetrico e insorge in soggetti molto giovani
- **Nevo melanocitico congenito:** può essere A e B, a volte anche C, ma la presenza dalla nascita o dai primi mesi esclude una evoluzione maligna
- **Nevo melanocitico combinato:** principale simulatore di melanoma, e per distinguerlo si deve essere certi di percepire due nevi in un'unica lesione
- **Nevo melanocitico in regressione:** diventa asimmetrico e ipocromico. La distinzione clinica può essere impossibile
- **Nevo melanocito persistente:** può anch'esso simulare perfettamente un melanoma.

Diventano importanti le caratteristiche delle singole patologie, la sede anatomica, l'età, il sesso, la durata o la presenza contemporanea di altre lesioni analoghe, eccetera.

Dermoscopia

Permette la visione della cute fino a 10 volte dopo l'applicazione di olio diafanizzante che rende la cute trasparente. Sono stati così identificati dei criteri morfologici abbastanza complessi che hanno decisamente aumentato l'accuratezza diagnostica di molti ordini di grandezza, e si possono facilmente dirimere dei casi clinici dubbi.

Microscopia ad epiluminescenza

Sebbene la procedura sia diversa, valgono gli stessi concetti sottolineati per la dermoscopia.

Conferma diagnostica

Asportazione in toto della lesione con 3 mm di cute sana (**biopsia escissionale**). Dopo la diagnosi, si procede ad un intervento più radicale entro 30 giorni.

La **biopsia incisionale**, ossia l'asportazione di una parte soltanto di lesione, **non** deve essere eseguita, a meno che non sia possibile asportare tutta la lesione per motivi funzionali.

Staging

A questo scopo sono considerati sufficienti la clinica, RX torace ed eco epatica. Esami come la TC addominale e cerebrale vengono usati solo in presenza di un preciso sospetto diagnostico.

Per i linfonodi, si usa la agobiopsia con ago sottile.

La classificazione più usata è quella della AJCC, che divide il melanoma in sette stadi in base a spessore, livello, N e M della lesione.

La classificazione più semplice è a tre stadi:

I: melanoma senza metastasi regionali

II: melanoma con metastasi regionali ma non a distanza

III: melanoma con metastasi a distanza.

Il fatto che lo staging sia fatto con le metastasi da un'idea dell'aggressività della lesione.

Prognosi

Ci sono tre criteri prognostici importanti:

- **Spessore secondo Breslow:** misurando i mm lo spessore massimo della lesione dalla superficie fino a punto più profondo dell'invasione.
 - 0-0,75 mm → 88% sopr. 5 anni
 - 0,76 – 1,5 mm → 74%
 - 1,51 – 3 mm → 60%
 - > 3 mm → 30%
- **Livello di invasione secondo Clark:** cinque livelli di invasione anatomica della cute:

- **I:** strato superficiale, no derma (in situ) → 100% sopr. 5 anni
- **II:** invasione delle papille dermiche → 80-90%
- **III:** derma superficiale → 65-75
- **IV:** derma profondo e capillari → 50-55
- **V:** grasso sottocutaneo → 30-38

- **Presenza di ulcerazioni:** correlata con una cattiva prognosi e rapido sviluppo della massa tumorale.

Terapia

Nello stadio I e II la terapia chirurgica è l'elezione, nello stadio III bisogna ricorrere alla terapia sistemica con significato, purtroppo, solo palliativo.

Terapia chirurgica

Consiste nell'asportazione radicale della lesione, e se l'intervento è corretto la recidiva locale è estremamente rara. L'exeresi comprende un bordo di cute sana e si estende fino alla fascia muscolare.

Al volto e alle dita il protocollo può essere modificato per motivi estetici, e in sede ungueale è prevista la disarticolazione distale del dito.

Le metastasi linfonodali possono essere trattate con la rimozione radicale delle catene linfatiche interessate, che vengono valutate attraverso l'analisi dei linfonodi **sentinella** (ossia del primo linfonodo della serie).

Le metastasi a distanza possono essere escisse per ragioni palliative se l'intervento è agevole.

Terapia medica

Chemioterapia: solo nel melanoma avanzato (III) con **dacarbazina**. Questo può dare remissione, ma solo nel 20% dei casi. Spesso si associa INF e altri farmaci citostatici. Si può fare una chemio locoregionale detta **perfusione ipertermico-antiblastica** nei casi metastasi localizzate o melanomi estesi degli arti. Si inietta nell'arteria e nella vena afferente ed efferente alla zona interessato di chemioterapico alla temperatura di 41°C per circa un'ora.

Immunoterapia: ancora in fase di valutazione con INF e IL2

Radioterapia: dosi singole elevate, palliativa nel corso di metastasi cerebrali o ossee dolorose

5.4 SARCOMA DI KAPOSZ

Neoplasia multifocale di origine vascolare, manifestantesi con macchie, papule, placche e noduli di colorito violaceo, a componente emorragica. Si localizza alla cute, alle mucose e ai visceri. Associazione con AIDS per via della sua eziologia virale (HHV di tipo 8) simile a quella del linfoma di Burkitt. All'infezione, infatti, segue un processo di risposta immunitaria per cui si liberano dei mediatori in grado di **promuovere la proliferazione delle cellule endoteliali indifferenziate**, le cellule di base della neoplasia. Queste poi proliferano e producono citochine in grado di sviluppare altri vasi e fibroblasti.

Epidemiologia

Forma classica

M/F 3:1

Età fra 50 e 80 anni

Bacino del mediterraneo, europa orientale e settentrionale

No familiarità

Forma epidemica

Segue l'epidemiologia di AIDS, specie omosessuali maschi (pochi casi fra tossicodipendenti o emofilici), in quanto il virus HHV 8 si trasmette per via sessuale.

Forma endemica

10% delle neoplasie dell'Africa, più frequente nei maschi (10:1), ma più grave nelle femmine

Forma iatrogena

In pazienti sottoposti a trattamento con immunosoppressori

Clinica

Nella forma classica insorge con macule rosso violacee, rotonde od ovali ma a margini frastagliati, asintomatiche, che si localizzano nel piede o nella mano. Queste macchie possono evolvere in paule o anche

in noduli, di forma emisferica e liscia, consistenza duro-elastica e colore violaceo. I noduli più grandi si possono ulcerare.

All'inizio le lesioni sono unilaterali, poi aumentano e compaiono anche nell'altro lato, estendendosi verso il centro fino a coinvolgere un arto intero. Allora possono confluire in grandi chiazze, anche di diversi centimetri di diametro, con aree erosive e ipercheratosi, che si infiltrano in profondità fino ad interessare il sottocute e anche i muscoli.

Spesso le lesioni cutanee sono accompagnate da edemi distali, dovuti all'interessamento dei linfatici, fino all'elefantiasi.

Le localizzazioni viscerali sono a carico di linfonodi, GE, milza, polmoni, rene e fegato. Queste in genere sono lesioni asintomatiche. Le nuove lesioni non sono metastatiche, ma originano ex-novo dando alla malattia un carattere decisamente **multifocale**.

Nella forma epidemica si hanno le stesse lesioni, ma compaiono principalmente nel volto, nei genitali, nella punta del naso e nel palato, e assumono un aspetto lenitoclare. La comparsa di noduli al cavo orale o nella congiuntiva è tipica dell'HIV.

Frequenti sono i sintomi di infezione virale (malessere, febbre, astenia, mialgie), perdita di peso, linfoadenopatie e splenomegalia.

Le forme cliniche **endemiche** sono:

nodulare benigna

nodulare aggressiva

florida

linfadenopatica

e si differenziano per la prognosi e il comportamento clinico.

Istologia

Le **macule** sono aggregati di capillari, che si dispongono attorno a quelli cutanei, dilatati e irregolari, con un infiltrato di linfociti e plasmacellule. I **noduli** sono costituiti da una proliferazione di cellule fibrose con associati numerosi eritrociti intrappolati fra i fasci di connettivo. Essi, degenerando, possono formare dei globuli ialini eosinofili e dei depositi di emosiderina.

Decorso e terapia

Il decorso è lentamente progressivo nella forma classica, che non porta mai a morte direttamente. Nella forma da HIV dipende dalla conta dei CD4. La forma endemica è variamente aggressiva (la forma nodulare è come quella classica, quella aggressiva molto più grave). La forma florida ha un grave e precoce interessamento viscerale. **Possibile l'insorgenza di altre neoplasie (specie linfomi)** nella forma classica.

Le lesioni solitarie vengono asportate o trattate con laser terapia o infiltrazione intralesionale di chemioterapici.

Le macule e le papule sono sensibili alla crioterapia, mentre la radioterapia è indicata per le forme disseminate muco-cutanee.

Nelle forme ad andamento aggressivo un protocollo polichemioterapico può indurre remissione o guarigione.

5.5 LINFOMI CUTANEI PRIMITIVI

La cute viene interessata esclusivamente da linfomi non Hodgkin (in pratica), per i quali costituisce la seconda sede di insorgenza extralinfonodale (dopo il GE). L'incidenza dei LNH primitivi cutanei è 0,5-1/100000 (abbastanza bassa).

La classificazione più seguita si basa **EORTC** e distingue i linfomi in base al fenotipo combinato (clinico, istologico, immunologico) in tre gruppi:

- **Poco aggressivo**
- **Intermedio**
- **Molto aggressivo**

Essi poi sono ulteriormente distinti in **linfomi T** e **linfomi B**. Questa classificazione verrà seguita nella discussione delle singole malattie. Esistono anche la classificazione REAL e quella del WHO.

La patogenesi non è chiara, ed è stato proposto un ruolo **virale** nella stimolazione di cloni cellulari linfocitari, un ruolo degli squilibri del **network citochinico tissutale**, e un ruolo nella mutazione di **oncogeni** (che sono implicati in casi, però, di notevole aggressività soltanto).

LINFOMI T CELLULARI: FORME A BASSA AGGRESSIVITÀ

Micosi fungoide

Forma più frequente di linfoma cutaneo primitivo (LCP), ha una incidenza di 0,3/10⁵ e colpisce individui di tutte le razze fra i 50 e i 60 anni.

E' sostenuta da un infiltrato di T, in banda o in chiazza, costituito da linfociti piccoli e pleiomorfi, con lievi anomalie strutturali, che conservano gli antigeni dei Th CD4+. Ha una lenta evoluzione con inizio cutaneo e successiva espansione dei linfonodi, nel sangue e degli organi interni. La sopravvivenza a 5 anni è buona (87%).

Dal punto di vista clinico si ha un esordio insidioso, con **chiazze eritematose** di dubbio significato nel tronco, arti e collo. Le chiazze confluiscono e possono avere un aspetto desquamativo, oppure cheratosico, o eczematoso. Di solito, dopo esposizione al sole o con corticosteroidi, possono regredire o scomparire, ma ricompaiono sempre nella stessa sede. (stadio I)

In seguito aumentano di numero, tendono a infiltrarsi e formano delle **placche** (stadio IIA). In alcuni pazienti invece le chiazze evolvono in forma **eritrodermica**, caratterizzata da eritrodermia esfoliativa ed intenso prurito; le lesioni in questa fase interessano praticamente tutta la cute, ma si osservano anche delle aree risparmiate di cute normale, ipercheratosi palmoplantare e adenopatie superficiali (stadio IIB). L'ulteriore evoluzione è verso la fase **nodulo-tumorale**, e in seguito si sviluppa coinvolgimento viscerale (stadio III).

Questi stadi riflettono una stadiazione basata sul TMN e utilizzata per **tutti i linfomi cutanei**. Allo stadio I corrisponde un T1-2 senza N e M, allo stadio II un T2-3 con N1, allo stadio III un T4 con N0-1, allo stadio IV un T4 N2-3, e allo stadio IVB un M1.

Istologia

All'inizio l'infiltrato è polimorfo, mentre nelle fasi successive si trovano prevalentemente linfociti, disposti a banda e non più solo negli strati basali della cute. I linfociti che infiltrano l'epitelio sono circondati da un alone chiaro, e formano delle teche di linfociti nel contesto dell'epitelio (microascessi di Pautier). Possono essere infiltrati anche gli infundiboli degli annessi cutanei.

Il derma spesso ospita anche una reazione fibrosa.

Nelle fasi in placca e tumorale le atipie dei linfociti aumentano, e il processo si estende anche all'ipoderma. I linfonodi satelliti presentano un quadro di linfadenopatia dermopatica.

I marker dei linfociti infiltranti sono il CD3, il CD4, il CD45 e il CD7. L'infiltrato è rigorosamente **monoclonale**, e questo è di grande aiuto diagnostico e prognostico, potendo, con le tecniche della PCR, valutare anche l'espansione del clone neoplastico nel midollo e nel sangue periferico.

Diagnosi

La micosi fungoide viene seguita e trattata in modo diverso a seconda degli stadi che attraversa. Allo stadio I o IIA si eseguono semestralmente degli esami ematobiochimici completi, alla ricerca della LDH, ALP, calcemia e cupremia, e un emocromo con studio delle popolazioni linfocitarie. Sempre ogni 6 mesi è eseguita una RX torace e un Eco addome per valutare l'interessamento degli organi interni.

Dal IIB in poi è necessario eseguire anche una TC total Body annuale e un aspirato midollare. Negli stadi III e IV si ritrovano anche una marcata eosinofilia, alterazioni del rapporto CD4/CD8, una linfopenia, espressione di una atrofia midollare.

La morte sopravviene in genere per il coinvolgimento degli organi interni e o per la soprainfezione batterica in corso all'immunodepressione delle fasi avanzate.

La **diagnosi differenziale** viene fatta con le patologie cutanee infiammatorie, la psoriasi, le dermatofitose eccetera, ma solo nelle fasi iniziali questa prevede l'uso di esami di laboratorio o la PCR, in quanto nelle fasi in placca la diagnosi clinica è agevole.

Terapia

Stadi IA-IIA: Corticosteroidi uso topico, esposizione a raggi solari UVA e UVB. In caso di progressione, si usano raggi UVA in associazione a psoraleni per os, che aumentano la sensibilità della cute al trattamento (PUVA).

In alternativa i **retinoidi**, o in casi particolari dei chemioterapici leggeri per uso topico (mecloretamina, carmustina).

Dallo stadio IIB si usa la radioterapia per le lesioni locale, l'INF, e anche i cortisonici (come associazione per ridurre prurito ed effetti collaterali dei farmaci). Nelle forme **eritrodermiche** è indicata la fotoforesi, ossia un irraggiamento diretto dei leucociti periferici con UVA, previa fotosensibilizzazione con psoraleni per via EV.

Infine, nelle forme avanzate, si usano la polichemioterapia sistemica e la total skin electron beam irradiation (TSEBI). La polichemioterapia è associata ad un maggior numero di remissioni della monochemioterapia, e ad una minor frequenza di recidive. Purtroppo però gli effetti collaterali (nefro e cardiotoxicità, mielodepressione e immunosoppressione) sono elevati.

Varianti della micosi fungoide

- **Micosi fungoide follicolare:** l'infiltrato coinvolge prevalentemente il follicolo pilo-sebaceo, ed è quindi caratterizzata da lesioni tipo follicoliti e comedoni evidenti al volto e nel capillizio. Sulla superficie dei follicoli si formano papule ed eritemi. La terapia con raggi UV è meno efficace data la profondità dell'infiltrazione, e la prognosi spesso meno favorevole.
- **Micosi fungoide granulomatosa:** Chiazze eritematose a lenta estensione, rosso scuro, che desquamano in maniera ittiosiforme, prevalentemente attorno alle pieghe cutanee e al collo. In queste aree si hanno aree di cute lassa che assomigliano alla collagenopatia di Ehlers-Dunlos. Il quadro istologico è formato da un infiltrato CD4+ con formazione di lesioni **granulomatose**, e la scomparsa di fibre elastiche. Il decorso è lento, anche se si associa a possibile insorgenza di linfoma a grandi cellule CD30+.
- **Reticulosi pagetoide:** si presenta una placca unica a lenta estensione o con chiazze multiple. Queste lesioni sono ipercheratosiche, verrucose, e possono avere aree di erosione. Il reperto più caratteristico è dato dall'istologia, che dimostra linfociti Cd3+ (linfociti di Paget). La forma con le chiazze disseminate è a prognosi infausta
- **Parapsoriasi:** questa malattia è *sospettata* di essere una forma di micosi fungoide da diversi anni. Il quadro clinico è variabile con lesioni che ricordano quelle delle prime forme di MF, o con placche caratteristiche della MF in regione glutea o alla radice degli arti. Se queste chiazze sono grandi si ha nel 10% dei casi la progressione a lesioni avanzate della MF (forma nodulare), altrimenti la malattia rimane a questo stadio. Istologicamente si hanno alcuni criteri maggiori per la diagnosi di MF (come la monoclonalità dell'infiltrato) ma il decorso clinico è lento e poco aggressivo.

LINFOMI T CELLULARI, FORME AGGRESSIVE: SINDROME DI SÉZARY

La SS rappresenta il 2% dei casi di linfoma primitivo cutaneo, e si caratterizza dalla presenza di **eritrodermia, linfadenopatia generalizzata e scorio leucemico (presenza di linfociti T cerebriformi e cellule di Sézary nel sangue periferico), che si possono trovare anche nella micosi fungoide**. È importante in quanto è una forma molto aggressiva con sopravvivenza a 5 anni dell'11% dei pazienti.

Anche in questo caso il quadro è dominato da una eritrodermia desquamativa, intensamente pruriginosa, molto simile alla micosi fungoide. La forma eritrodermica però può assumere anche aspetti più sfumati e divenire di un colore bronzino.

Altri aspetti caratteristici sono la ipercheratosi palmare e plantare, la linfadenopatia, e un rapporto CD4/CD8 maggiore di 10.

Istologicamente, l'infiltrato assomiglia alla MF, ma non c'è la caratteristica del **dermotropismo** (ossia le cellule immunitarie non sono soltanto quelle tipiche della cute), come avviene nella MF.

CAP 6 MALATTIE IMMUNITARIE AD INTERESSAMENTO CUTANEO

6.1 PSORIASI

È una **dermopatia eritemato-squamosa** ad andamento cronico-ricidivante con remissioni nella stagione estiva e riesacerbazioni nella stagione invernale. È una delle dermopatie più frequenti in quanto colpisce il 2.5% della popolazione.

La maggior parte de pazienti sviluppa la psoriasi prima dei 30 anni ma può comparire anche più tardi.

Eziopatogenesi

È sconosciuta ma data la **familiarità** della patologia (in 1/3 dei casi), un ruolo fondamentale sembra essere svolto da fattori genetici. La modalità di trasmissione più accreditata sembra essere quella AD a penetranza incompleta oppure con eredità multifattoriale poligenica.

Tuttavia affinché la malattia si manifesti sembrano essere importanti fatti scatenanti quali episodi infettivi (specialmente nei bambini affetti da psoriasi eruttiva), farmaci ed eventi stressanti che sono importanti anche per le riesacerbazioni della malattia.

Importanti sono anche i **traumi** a livello delle papille dermiche come la frizione operata da cintura, spallino del reggiseno, elastico di mutande. Infatti caratteristico della psoriasi è il **fenomeno di Koebner o dell'isomorfismo reattivo** caratterizzato dalla comparsa di piccole lesioni psoriasiche dopo 10-15 giorni da una escoriazione spontanea o provocata da un ago (graffio) che non va oltre le papille dermiche.

Altri fattori che sembrano avere un ruolo nella manifestazione della psoriasi includono:

fattori ormonali (elevati livelli di estrogeni, come nella fase pre-mestruale)

eventi stressanti

farmaci (numerosi, tra cui b-bloccanti, litio, antimalarici, FANS, progesterone e cortisone)

abitudini voluttuarie (tra cui soprattutto l'alcool, in funzione della dose)

Gli aspetti caratteristici della cute psoriasica sono l'iperplasia epidermica e la flogosi dermoepidermica; le ultime acquisizioni in questo campo hanno dimostrato che entrambi i fenomeni sono concatenati in quanto dipendono dalle citochine prodotte non solo dai cheratinociti e dai L. T ma anche da fibroblasti, cellule endoteliale, cellule di Langerhans, dendrociti.

Queste citochine fungono da fattori di crescita per i cheratinociti, che esprimono un aumentato livello di ligandi per queste molecole e aumentano il proprio ritmo replicativo di circa 8 volte (il turnover della cute impiega così solo 4 giorni anziché 32). Tra i fattori di crescita più importanti in tal senso vi sono l'IGF-I, l'EGF, il TGF- α e il PDGF.

Le alterazioni del metabolismo dell'acido arachidonico, sottoforma di un aumento dell'attività della PLA2, potrebbe spiegare l'aggravamento di alcune forme di psoriasi in conseguenza dell'assunzione di FANS (aumenta l'LTB4, che è un potente chemiotattici).

Clinica

La malattia ha un decorso cronico, con numerose riacutizzazioni nell'arco di tutta la vita ma anche con lunghe remissioni; un importante fattore predittivo è costituito dall'età d'esordio della malattia (quanto più è precoce, tanto più è grave)

La lesione elementare è una maculo-papula rosso-salmone di forma e dimensioni diverse a limiti netti (ben demarcata dalla cute san circostante) ricoperta salvo ai bordi da squame bianco-argentee spesse, polistratificate friabili ed untuose.

Con il grattamento metodico **BROCQ** inizialmente si allontanano le squame che si arricciano e si frammentano come una goccia di cera (**segno della goccia di stearina**) e si mette in evidenza una superficie rosso-salmone liscia, lucente ed umida la **pellicola di Duncan**, proseguendo il grattamento si ha una fine punteggiatura emorragica dovuta alla rottura di piccoli capillari (**segno di Auspitz o della rugiada sanguigna**) delle creste dermiche.

L'eritema è ben evidente alla periferia della lesione, scompare alla vitropressione e può essere circondato da un alone chiaro.

In caso di sudorazione le squame sono meno evidenti.

La psoriasi mostra un notevole polimorfismo clinico per quanto riguarda aspetto clinico, estensione, localizzazione ed evoluzione delle lesioni.

In base alle dimensioni delle lesioni distinguiamo le seguenti forme di psoriasi:

- ⊕ **psoriasi puntata** con lesioni puntiformi di qualche mm
- ⊕ **psoriasi guttata** con lesioni a goccia di qualche cm
- ⊕ **psoriasi nummulare** con lesioni a moneta di oltre un decina di cm
- ⊕ **psoriasi (a placche):** di maggiori dimensioni
- ⊕ **psoriasi figurata o geografica** in cui le chiazze si risolvono al centro e si estendono centrifugamente formando figure serpiginose, è importante la diagnosi differenziale con le mucosi della cute glabra che hanno risoluzione centrale, bordo rilevato e desquamazione minuta. Sia la forma guttata che nummulare possono ingrandirsi e assumere queste dimensioni.

La lesione nella maggior parte dei casi è asintomatica ma se voluminosa può dare una sensazione di corpo estraneo o un lieve impedimento del movimento ad esempio se localizzata alle ginocchia.

In base all'estensione delle lesioni invece distinguiamo:

- ⊕ **psoriasi diffusa o generalizzata (psoriasi volgare)** con grosse placche di variabili dimensioni, localizzata sulla superficie estensoria dei gomiti e delle ginocchia, alla regione lombosacrale, al cuoio capelluto ed alle mani; a livello del capillizio di solito non oltrepassa la linea di attaccatura dei capelli, la crescita e l'aspetto dei quali non vengono compromessi (a differenza di quanto avviene nella dermatite seborroica)
- ⊕ **psoriasi eruttiva** con lesioni guttate e nummulari che colpisce soprattutto il tronco e gli arti
- ⊕ **psoriasi ungueale:** il coinvolgimento delle unghie è raro nel bambino, molto più comune nella psoriasi artropatica; le unghie mostrano depressioni puntiformi molto numerose (*pitting*) o ispessimento della lamina ungueale con eventuale distacco (onicolisi), ipercheratosi subungueale, presenza di chiazze giallastre a macchia d'olio (chiazze salmone), presenza di uno o più solchi trasversali profondi.

Le forme atipiche di psoriasi sono:

- ⊕ **psoriasi invertita o intertriginosa:** che si localizza nelle grandi pieghe (ascelle, zona sottomammaria, addome, regione inguinale) con macule eritematose, lisce, lucenti, spesso macerate, non desquamanti a volte esaudanti e solcate da fissurazioni tanto da simulare una intertrigine (i limiti delle chiazze sono però netti e non c'è prurito); si ritiene che l'infezione da *C. albicans* eserciti un effetto induttivo
- ⊕ **psoriasi pustolosa:** è caratterizzata da pustole non follicolari, bianche e sterili che scompaiono per desquamazione, non confluiscono e si dispongono ai margini delle chiazze; si può avere una forma **localizzata** che colpisce soprattutto la zona palmoplantare e si accompagna a prurito intenso o una forma **generalizzata** che come nell'eritrodermia si associa ad ipoalbuminemia, alterazioni elettrolitiche e forte compromissione dello stato generale (febbre elevata, malessere, mialgie, poliartralgie); la psoriasi pustolosa generalizzata può instaurarsi in un soggetto già psoriasico o essere la manifestazione d'esordio della malattia; l'acrodermatite continua suppurativa è una forma di psoriasi pustolosa in cui le pustole si localizzano alle falangi distali e alla lamina ungueale, provocando distacco dell'unghia e talvolta perfino mutilazione.
- ⊕ **psoriasi articolare** si manifesta in diverse forme di cui la più comune è quella oligoarticolare asimmetrica che interessa soprattutto le articolazioni interfalangee distali delle mani e dei piedi che appaiono tumefatte (dita a salsicciotto) se è presente anche tenosinovite; vi è poi la forma reumatoide poliarticolare simmetrica, la forma mutilante (con erosioni osse) e quella spondilitica (in cui coesistono aspetti distruttivi e proliferativi) – L'andamento è cronico e la prognosi sostanzialmente buona, eccetto che per la forma mutilante
- ⊕ **eritrodermia psoriasica:** è una complicanza della psoriasi generalizzata in cui la cute è diffusamente arrossata (cioè senza zone di cute sana a differenza della psoriasi generalizzata) e tende a desquamare; è presente linfadenite superficiale generalizzata con febbre ed interessamento dello stato generale con ipoalbuminemia (nonché iposideremia, iponatriemia) dovuta al fatto che con la desquamazione si perdono grandi quantità di cheratina, si differenzia dalle altre forme di eritrodermia per la tendenza a desquamare e per la mancanza del prurito; è più spesso indotta da errori terapeutici, quasi mai costituisce l'esordio della malattia
- ⊕ **psoriasi delle mucose:** colpisce prevalentemente il glande dove si manifesta con una chiazza voluminosa, ben delimitata, eritematosa con desquamazione modesta o assente

Istopatologia

Le alterazioni istopatologiche della psoriasi sono caratterizzate nella fase iniziale da allungamento delle papille dermiche con presenza di capillari ectasici e tortuosi, infiltrato linfocitario pericapillare; nella fase di stato invece si ha iperplasia dell'epidermide con allungamento sia delle papille dermiche che degli zaffi interpapillari (che mostrano acantosi). Altri aspetti sono la paracheratosi e gli ascessi di Munro (accumuli di PMN picnotici nello strato corneo).

In una elevata percentuale di psoriasici si osserva la presenza di microangiopatia diabetica cutanea.

Terapia

Il trattamento con **acido retinoico** o suoi derivati (etretinato) porta ad un completo rinnovamento dell'epidermide comportando non la guarigione ma la scomparsa delle lesioni per lunghi periodi di tempo. Ha come effetti collaterali la scomparsa di callosità e la secchezza delle mucose (occhi bocca e genitali).

Tale terapia non può essere utilizzata in caso di epatite acuta in atto o di insufficienza epatica. Controindicazione assoluta è anche la gravidanza visto che il farmaco è teratogeno, nelle donne fertili pertanto viene fatta terapia anticoncezionale per tutta la durata della terapia che viene protratta fino ad almeno 6 mesi dalla cessazione di questa in quanto i metaboliti rimangono in circolo per alcuni mesi.

Si può utilizzare anche la terapia con **cortisone** ad alte dosi per brevi periodi che però in caso di brusca sospensione determina una recidiva che necessita per la terapia di dosi più alte del farmaco (cosa che non avviene nel trattamento con acido retinoico).

Accanto alla terapia generalizzata viene fatta anche una terapia topica.

Possono essere utilizzati emollienti e **cheratinolitici** come l'acido salicilico per ottenere la rimozione delle squame e pomate contenenti **sostanze riducenti** (catrame, ittiolo, zolfo). Molto usata è l'**eosina** un colorante con azione riducente che se messo sulla pelle sana determina la formazione di una macchia rossa con riflesso dorato che scompare dopo 3 giorni, mentre nella lesione psoriasica determina la formazione dopo 1 giorno di una macchia bianca, quando anche la lesione si tinge di rosso è guarita.

L'eosina non può essere utilizzata per lunghi tempi a causa della sua azione cancerogena soprattutto nel caso del carcinoma della vescica.

Buoni risultati si ottengono anche con la esposizione a **raggi UV** (responsabile dello spontaneo miglioramento delle lesioni in estate nelle zone esposte) e soprattutto con la **fototerapia o PUVA-terapia** che prevede l'associazione di sostanze fotosensibilizzanti quali gli **psoraleni** e raggi UVA: gli psoraleni attivati dagli UVA si legano al DNA con un effetto antimitotico sui cheratinociti impedendo così l'iperplasia epidermica. In soggetti trattati per lunghi periodi vi è rischio di cancerogenesi.

È importante quindi non esagerare con le terapie, visto che nessuna è totalmente curativa e tutte presentano effetti collaterali più o meno importanti: vanno introdotte pause tra i vari cicli e occorre impostare la terapia sull'espressività clinica della malattia anziché sulla singola lesione.

ERITEMA POLIMORFO

È una dermatopatia reazionale che può comparire come forma cutanea, cutaneo-mucosa o essenzialmente mucosa (sindrome di Stevens-Johnson).

Esordisce con malessere, astenia, artralgie e febbre.

Le lesioni cutanee compaiono dopo circa 3 o 4 giorni.

Nell'**eritema polimorfo papuloso** le lesioni sono inizialmente eritemato-papulose rilevate non tendono a confluire poi evolvono assumendo un aspetto caratteristico detto **a coccarda** o **eritema iris** caratterizzato da 3 anelli concentrici: il centro eritematoso rosso-cianotico, la zona intermedia edematosa biancastra e la periferia eritematosa di color rosso vivo.

Le lesioni determinano bruciore e dolore quindi guariscono con la formazione di una squamo-crosta e quindi con una chiazza pigmentaria duratura.

Talvolta le lesioni possono essere papulo-nodulari con un aspetto simile a quello dell'eritema nodoso (**eritema polimorfo nodoso**) più spesse e localizzate soprattutto gli arti.

Le sedi di localizzazione sono il dorso delle mani, gli avambracci, la fronte, superfici medio anteriori delle ginocchia, nuca ed il collo.

Accanto alle lesioni cutanee si possono verificare anche lesioni mucose con interessamento del cavo orale, delle congiuntive, della mucosa nasale e dei genitali.

L'eruzione tende a recidivare.

L'**eritema polimorfo vescico-bollosa** è caratterizzato inizialmente da lesioni eritemato-papulose al cui centro si forma una bolla a contenuto sieroso, quindi compaiono delle vescicole satelliti mentre alla periferia rimane l'alone eritematoso con un aspetto detto **herpes iris**.

Nelle zone esposte al sole lesioni bollose sono meno visibili.

La guarigione avviene con la formazione di una squamo-crosta e con esito pigmentato durevole.

L'eritema polimorfo bolloso grave o **sindrome di Stevens-Johnson** è una sindrome ad esordio acuto che compare con febbre elevata, astenia, mialgie, incremento della VES e talvolta anche alterazioni della funzione renale.

Compaiono lesioni bollose che si trasformano rapidamente in erosioni edematose e sanguinanti a carico delle mucose e delle semimucose e delle zone cutanee circostanti (congiuntive, cavo orale, genitali esterni).

Possono comparire anche le cosiddette **lesioni a coccarda atipiche piane** caratterizzate che si differenziano rispetto a quelle dell'eritema polimorfo per il fatto di non essere rilevate.

Si verifica quindi un esteso distacco dermoepidermico maggiore del 10% (se supera il 30% si parla di sindrome di Lyell) che richiede una terapia intensiva pari quella di un paziente ustionato.

L'eziologia delle diverse forme di eritema polimorfo è legata a processi infettivi, in particolare infezioni streptococciche o polmonite da Micoplasma o a farmaci in particolare antibiotici e FANS.

Nella forma da farmaci si osserva inizialmente un diffuso arrossamento cutaneo.

La terapia è quella della malattia di base, può essere fatta anche una terapia locale o sistemica con steroidi che determinano riduzione dell'edema e ittiolo che determina riduzione dell'edema e dell'infiltrato linfocitario.

ERITEMA NODOSO

È una dermatopatia che può accompagnarsi o essere la manifestazione di presentazione di diverse malattie sistemiche: **malattie infettive** (infezioni streptococciche, TBC, epatite virale) **sarcoidosi**, **rettocolite-ulcerosa** e **morbo di Crohn**.

Si può manifestare anche come reazione a **farmaci**.

L'eritema nodoso si manifesta nel 30% dei pazienti con sarcoidosi di cui può rappresentare anche la manifestazione d'esordio insieme alla linfoadenomegalia ilomediastinica.

L'esordio è brusco.

Le lesioni sono caratterizzate da **nodosità** di colore rosso-bluastro (eritema attivo) di 2-3 cm dolenti o pruriginose localizzate prevalentemente alla regione pretibiale e nei casi più gravi anche agli arti superiori ed al tronco.

In una circa 3-4 settimane i noduli vanno incontro a risoluzione con evoluzione del colore dal rosso al violaceo al giallastro e al verdastro che ricorda l'evoluzione di un ematoma, per questo motivo l'eritema nodoso è detto anche **eritema contusifforme**.

Si verifica anche raggrinzimento della cute per riassorbimento dell'edema.

L'eritema nodoso tende a recidivare.

La patogenesi è legata alla formazione di IC che si depositano interno alla parete di una venula ipodermica con conseguente flebite e stravasamento emorragico.

L'evoluzione simil contusiva infatti è dovuta al fatto che si verifica liberazione di Hb che va incontro a degradazione progressiva.

[La terapia è quella della malattia di base, può essere fatta anche una terapia locale o sistemica con steroidi che determinano riduzione dell'edema e ittiolo che determina riduzione dell'edema e dell'infiltrato linfocitario.](#)

LICHEN RUBER PLANUS

È una dermatopatia a decorso cronico recidivante che colpisce spesso individui ansiosi.

È una malattia autoimmune in cui un processo citotossico mediato dai linfociti T attacca e distrugge i cheratinociti dell'epidermide o del pelo o delle unghie.

Nei casi associati a epatite virale cronica probabilmente i cheratinociti esprimono epitopi in comune con gli epatociti danneggiati dal virus.

L'infiltrato linfomonocitario supera il confine dermoepidermico e disgrega lo strato basale determinando i cosiddetti scollamenti dermoepidermici talvolta responsabili della formazione di bolle.

Vi è associazione anche con la colite ulcerosa e con la cirrosi biliare primitiva.

È caratterizzato da papule rosso-lilla di 1-2 mm depresse al centro lucide e rotondeggianti che tendono a confluire assumendo una forma poliedrica a formare delle placche con alone eritematoso periferico.

Le papule in genere sono intensamente pruriginose.

Sulle lesioni si osserva una accentuazione dei solchi di superficie fino a costituire un reticolo caratteristico a trame bianche dovuto ad ipercheratosi che si evidenzia soprattutto con il trattamento con alcol o vasellina che opacizza e umidifica le lesioni o nella mucosa orale che è già umida.

Caratteristico è l'aspetto a **foglia di felce** (riga biancastra con numerose ramificazioni) a livello della mucosa orale o geniena.

Le papule successivamente si appiattiscono ed assumono un tipico colore bruno seppia, si ha quindi la restituito ad integrum tranne che nel cuoio capelluto in cui si verifica alopecia cicatriziale (mentre i peli delle altre parti del corpo ricrescono).

La localizzazione è quella opposta alla psoriasi cioè prevalentemente sulle superfici flessorie e soprattutto sulle superfici sottoposte a traumi o a grattamento, infatti è positivo l'isomorfismo reattivo.

Possono colpire anche le gambe e le caviglie dove hanno un aspetto verrucoso con molta ipercheratosi (**lichen verrucoso**).

A volte le lesioni assumono un aspetto anulare (**lichen anulato**) e si manifestano soprattutto nei genitali maschili.

Le semimuse e le mucose orale (guance, labbra, lingua) e genitale (glande e vestibolo della vagina) sono spesso interessate.

Possno essere interessate anche le unghie con formazione di solchi longitudinali sulla lamina ungueale che si frammenta si atrofizza e si distacca.

Raramente si può osservare il cosiddetto **lichen bolloso** in cui sulle papule compaiono vescicole che si trasformano in bolle a contenuto sieroso o siero-emorragico per l'emorragia da rottura dei capillari che si verifica in corso di scollamento del derma.

Il **lichen follicolare cheratosico-atrofizzante** è caratterizzato da ipercheratosi del follicolo e si risolve con alopecia cicatriziale.

La terapia si basa su cortisonici o acido retinoico insieme ad una terapia topica con riducenti che riducono l'infiltrato (anche chisamonio un derivato vegetale che ha azione irritante?).

6.2 CONNETTIVITI

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Malattia ad eziologia sconosciuta con lesioni tissutali e cellulari provocate da auto anticorpi anti DNA e deposizione di immunocomplessi. Colpisce le donne 9:1 nell'età fertile. I meccanismi immunopatogenetici sono:

- attivazione policlonale e antigene-specifica dei B e dei T
- mancata regolazione di questa attivazione

Alla base di queste alterazioni ci sono sia fattori genetici che ambientali. Le associazioni più comuni sono con alcuni aplotipi MHC (C4AQ0 e B8DR3DW2) e gli ab anti DNA. Altri dati suggeriscono la presenza di fattori genetici distinti dall'HLA, che le femmine esprimerebbero più dei maschi.

I fattori ambientali sono ancor meno caratterizzati, in particolare risulta abbastanza chiarita solo l'associazione fra raggi UVA e dermatite lupoide (essendo molti pazienti fotosensibili).

La produzione di auto anticorpi appare, nei modelli murini, legata essenzialmente alle anomalie dei linfociti e a vari squilibri del network citochinico. Gli antigeni che inducono la formazione di auto anticorpi possono essere self (RNA, istoni, antigeni di superficie eritrocitaria) ed essere loro stessi il bersaglio del danno o anche essere antigeni esterni che mimano il "self" (virus della stomatite vescicolare) e legarsi alle cellule che poi sono bersaglio della risposta o montare una risposta cross-reattiva. **Ad esempio alcuni ab anti DNA reagiscono con la laminina della lamina basale.** La mediazione del danno degli anticorpi è effettuata dal **complemento**.

Insomma i soggetti hanno una predisposizione genetica al lupus: l'esposizione a differenti fattori ambientali ed altre variabili individuali sconosciute concorrono poi per realizzare diversi quadri clinici, ognuno dei quali soddisfa diversi criteri per la diagnosi di lupus con diverse manifestazioni cliniche.

Anticorpi comuni del LES	freq
Antinucleo	98%
Anti-DNA	70%
Anti SM (peptidi associati a RNA)	30%
Anti RNP	40%
Anti RO SS-A	30%
Anti LA SS-B	10%

Si considerano solo quegli anticorpi contro proteine intracellulari di rilevanza patognomica

Forme cliniche

Lupus eritematoso discoide

La manifestazione cutanea, tipica di questa forma, è una lesione a chiazza che è composta da quattro aspetti peculiari:

- **Eritema:** di colore rosso violaceo, più evidente alla periferia delle chiazze, a volte seguendone perfettamente il bordo come una zona rossa ed edematosa.
- **Ipercheratosi:** a squame stratificate, sì che i bianchi, è una caratteristica fondamentale delle lesioni del lupus discoide: queste chiazze di ipercheratosi sono presenti soprattutto del volto e nelle orecchie; il cuoio capelluto può essere colpito da una macchia solitaria che forma alopecia cicatriziale. Una caratteristica fondamentale delle chiazze è che la superficie squamosa è molto aderente alle strutture circostanti, per via della presenza di fittoni cornei che si infilano all'interno dei follicoli: se si solleva con il visto della chiazza questi fittoni emergono dai follicoli come piccoli chiodi, dando l'aspetto caratteristico noto come "chiazza a chiodi da tappezziere".
- **Atrofia cicatriziale:** le lesioni precedenti tendono a degenerare in atrofia, partendo progressivamente dal centro senza la presenza di ulcere o d'erosioni.
- **Macchie color seppia:** sono macchie lisce non cheratosiche, che sono espressione della guarigione della lesione, spontanea o indotta dalla terapia, e che si ritrovano, durante il trattamento, anche in zone apparentemente non interessate dalla malattia

Il LED può presentarsi in modo localizzato, cioè esteso soltanto al capo, oppure in modo diffuso, con le lesioni disseminate anche sotto il collo. Altre forme meno frequenti sono la forma tumida, che spesso è fotosensibile, e una forma detta eritema pernicio, con la presenza soltanto di chiazze eritematose rilevate, ma a superficie liscia e senza atrofia centrale.

Infine esiste l'infiltrazione linfocitaria benigna di Jessner-Kanhof, di definizione abbastanza incerta, con decorso cronico.

Di solito la clinica sufficiente per la diagnosi, ma in alcuni casi può essere presente qualche elemento di sovrapposizione con una malattia detta rosacea, dove sono presenti chiazze abbastanza simili ma senza atrofia, soprattutto spesso si ritrovano delle pustole. Gli esami di laboratorio, come nella forma sistemica di lupus, sono poco indicativi e a volte gli autoanticorpi, che sono un elemento diagnostico peculiare, non sono dosabili. Esiste per questo un criterio di classificazione basato sulla presenza di almeno quattro di undici sintomi clinici: questo criterio però, anche se molto usato, non è idoneo a valutare pazienti con le forme discoidi o sub acute, ed esistono quindi altri criteri classificativi.

La terapia può essere locale o generale: quella locale si pratica con schermi solari, e corticosteroidi, dal momento della malattia molto spesso è fotosensibile; gli antinfiammatori steroidei sono spesso sconsigliabili perché possono falsare l'evoluzione del quadro clinico. La terapia generale del lupus discoide si basa sull'utilizzo di farmaci antimalarici, e in genere la risposta positiva, ma si sono importanti effetti collaterali di tipo epatico e psichico. Una valida alternativa è la talidomide, da utilizzare naturalmente in gravidanza, e che ha anche effetti sedativi, e una neuropatia periferica che si verifica del 25 per 100 dei casi.

Lupus eritematoso sistemico

Con questa definizione in questo contesto non ci si riferisce alle lesioni sistemiche della malattia lupica, che variano da una forma all'altra, ma alle lesioni cutanee tipiche della forma anergica. Questa è una forma di lupus cronica, ma con episodi acuti interposti. Le lesioni cutanee sono molto comuni, soprattutto durante il decorso della malattia il possono essere specifiche e non le specifiche:

Le chiazze eritematose piane, senza ipercheratosi e atrofia, località da parte centrale del volto nelle guance nelle orecchie nel collo nella regione delle braccia, assumono spesso un aspetto a farfalla, che è abbastanza specifico. Altre lesioni specifiche possono essere di tipo eritematoso pernicio, e anche la porpora e la necrosi della parte prossimale delle unghie, oppure erosioni del palato duro.

Lesioni aspecifiche sono la porpora palpabile degli artt. inf., che è un segno di vasculite da immunocomplessi, ed è presente in molte forme di lupus, la livedo reticularis degli arti inferiori, l'alopecia non le cicatriziale, (in realtà se il lupus sistemico precedere o segue il LED, allora l'alopecia sarà cicatriziale).

Altri segni meno frequenti possono essere episodi derti che aria, bolle che ricordano la dermatite da herpes (lupus vescico-bollosa), lesioni simili a quelle dell'eritema polimorfo.

Sono naturalmente presenti molti interessamenti viscerali, costantemente interessati il rene, la pleura, il pericardio, e più raramente il polmone e il sistema nervoso centrale. Relativamente meno importanti ma molto frequenti sono i danni articolari, con artriti di tipo non erosivo.

Anche in questo caso la diagnosi è principalmente clinica, anche se spesso alcune affezioni, soprattutto le dermatiti fotosensibili, possono provocare problemi di diagnosi differenziale, che però vengono facilmente risolti osservando l'evoluzione del quadro clinico che nel lupus è progressivo. Valgono anche in questo caso i criteri di stagnazione clinica. Reperti importanti possono essere l'aumento della VES, l'iperfibrinogenemia e riscontro di autoanticorpi, che sono sempre presenti e in qualche caso possono avere un valore prognostico. La terapia è complessa ed è in funzione della gravità dei sintomi, ma si basa sempre su immunosoppressori o antinfiammatori. Nei casi di interesse dermatologico sono importanti farmaci come la clorochina, metildprenisolone, azatioprina a dosi variabili a seconda dell'utilizzo e dei sintomi.

Lupus eritematoso cutaneo sub acuto

E' una eruzione acuta che colpisce malati di tutti i i sessi e le età, a differenza delle altre forme di lupus che colpiscono prevalentemente le donne in età fertile; le manifestazioni cutanee sono lesioni ad esordio acuto, talora rapidissimo, dopo l'esposizione solare, di regola localizzate nel dorso ma anche al volto e alle spalle. Ci sono due forme di lesioni cutanea: una è la forma anulare, caratterizzata da chiazze eritematose, che desquamano in maniera non abbondante, a forma di anello. Gli anelli possono anche confluire e dare luogo a lesioni complesse. L'altra forma è quella psoriasiforme, in cui la desquamazione è maggiore e a lembi più larghi, senza avere una forma ad anello. In entrambi i casi comunque non c'è mai ipercheratosi e aderenza ai piani sottostanti delle acute, anche se nel 40% dei casi questa forma subacuta può coesistere con il LED. Nel 70% dei pazienti vi sono anche altre manifestazioni di fotosensibilità e specialmente negli anziani le lesioni sono scatenate anche dall'assunzione di farmaci fotosensibilizzanti, come i tiazidici.

Da principale diagnosi differenziale viene fatta con la psoriasi, che non è mai fotosensibile e con la forma disseminata di LED, che si differenzia per la presenza di atrofia cicatriziale. In genere la terapia non è molto aggressiva e possono essere sufficienti piccole dosi di antimalarici o di corticosteroidi, sempre che non siano presenti danni a carico degli organi.

Lupus profundus (pannicolite lupica)

E' la forma più rara, che interessa principalmente il derma e l'ipoderma, e si manifesta con noduli profondi talora ricoperti di una chiazza di LED. Queste note levano spesso incontro sclerosi, che comporta una retrazione della cute soprastante. Si tratta di solito di una forma cronica con un modesto interessamento viscerale, ma che spesso può dare delle lesioni deformanti della mammella (mastite lupica).

Cenni di diagnosi degli autoanticorpi

si tratta di anticorpi della classe IgM e IgG, diretti contro componenti nucleari o citoplasmatici, di cui non è chiaro il reale ruolo nella patogenesi della malattia. Alcuni di essi sono molto specifici e possono essere di grande aiuto nella diagnosi e soprattutto nella prognosi. Di anticorpi possono venire evidenziati con l'immunofluorescenza diretta, che era metodica più semplice ma meno precisa, oppure attraverso test come l'Elisa che sono molto più specifici.

I principali tipi sono:

- Anti DNA nativo
- Anti DNA a singola elica
- Anti ENA (antigeni nucleari estraibili)
- Anti SM (cattiva prognosi)
- Anti SSB (specifico però per sindrome di Sjogren)
- Anti SSA/Ro. La presenza di questo anticorpo è molto importante delle donne in gravidanza, perché l'antigene verso il quale è diretto è presente nel miocardio del feto, e può dare una cardiopatia anche grave.
- Anti cardiolipina (cross-reattivo con la sifilide)
- Anti fosfolipidi: responsabile dell'attivazione della coagulazione.

Con questo termine si intendono una serie di malattie molto varie fra di loro, ma che hanno in comune la caratteristica di presentare una risposta atrofica della cute, e talora anche degli organi interni. Nonostante siano molto varie hanno probabilmente in comune un meccanismo autoimmune cellulomediato. Possono distinguersi in forme localizzate e forme sistemiche.

Sclerodermie localizzate

Morfee

Sono delle forme nelle quali il fenomeno di sclerosi è circoscritto ad una o più chiazze variabili per forma e dimensioni. Nella forma più comune manca il fenomeno di Raynaud, e l'interessamento viscerale se esiste è limitato all'esofago. L'esordio in genere improvviso con una chiazza arrossata, in genere è sintomatico, che rapidamente diventa di color madreperla e di consistenza molto dura al centro, mentre alla periferia continua ad espandersi con un bordo molto eritematoso, ricordando un po' le lesioni del LED, che però non presentano il fenomeno dell'espansione. Il decorso è vario ma di solito è possibile la risoluzione spontanea o con la terapia. A seconda dei tipi di chiazze si distinguono vari tipi di morfee:

- **Forma guttata:** le chiazze sono numerose e di circa 1 o due centimetri di diametro.
- **Forma generalizzata:** le chiazze sono numerose e confluenti talora possono essere addirittura causa di sindrome da compressione del torace. In questa forma sia anche un titolo elevato di autoanticorpi e non è raro il passaggio alla sclerosi sistemica.
- **Forma lineare:** è una forma distinta dalle altre che colpisce le giovani età e anche l'apparato muscolo scheletrico: può essere localizzata gli arti oppure al viso, in una forma caratteristica detta "a colpo di sciabola", dove si forma una banda sclerotica di 1-3 centimetri di larghezza a decorso lineare. Questa chiazza può estendersi anche al cuoio capelluto e provocare una alopecia cicatriziale, ma anche alle labbra e coinvolgere i muscoli, confondendosi con quadri di disturbi neurologici focali. In alcuni casi in questa forma possono anche comparire crisi epilettiche, alterazioni oculari e dentarie, e addirittura atrofia cerebrale.
- **Fascite eosinofila di Shulman:** condizione molto rara in cui dopo lo sforzo o un trauma compare un indurimento profondo della derma a cui segue una retrazione della cute.

Dal punto di vista Istologico si ha un'epidermide normale, e un iniziale edema del derma, con un modesto e non sempre presente infiltrato leucocitario. Successivamente il derma si ispessisce e le fibre collagene si addensano; gli annessi cutanei diventano atrofici e la cute viene progressivamente sostituita da materiale fibroso. Questo processo degenerativo è comune anche di tutte le altre manifestazioni di sclerosi sistemica, che differiscono fra di loro per rapidità, estensione, e coinvolgimento degli organi interni.

Lichen scleroatrofico

Questa forma è un'affezione relativamente frequente nelle donne fra i quaranta e i cinquant'anni. Le sedi più colpite sono le zone genitali, oppure le ascelle e la localizzazione alle spalle in corrispondenza della pressione delle spalline del reggiseno. In genere si osservano una o più macchie di colore bianco avorio, brillanti, a volte con ipercheratosi. In superficie a volte si possono vedere follicoli piliferi dilatati. In genere queste lesioni si raggruppano in placche e in quelle grandi la cute è depressa. La localizzazione ai genitali è particolarmente importante, in quanto del maschio può provocare una parafimosi, e della donna atrofia dei genitali esterni e lesioni croniche da grattamento per via dell'intenso prurito. Queste lesioni possono evolvere anche in carcinoma. Si distinguono dalle morfee perché la sclerosi riguarda gli strati superficiali della cute, e perché c'è una degenerazione vacuolare della giunzione fra il derma e l'epidermide. Il derma sottostante è infiltrato da una banda larga di materiale fibroso, ma che non si approfonda. Tuttavia spesso si possono identificare entrambi i quadri nello stesso malato. A differenza delle morfee, le forme di lichen non sono curabili e spesso le lesioni genitali devono essere asportate chirurgicamente.

Sclerodermia sistemica

Gravissima affezione relativamente frequente, con l'interessamento viscerale costante anche se di entità variabile. Malattia autoimmune molto variabile, caratterizzata da una **fibrosi progressiva** della cute, dei vasi sanguigni e di organi come il polmone, il rene, il tubo digerente e il cuore. La gravità delle lesioni e l'interessamento sistemico variano nei pazienti. Esistono comunque due grandi raggruppamenti clinici, quello della *sclerodermia cutanea diffusa*, che si manifesta con ispessimento cutaneo di tutti i distretti e un interessamento viscerale più grave, e la *sclerodermia cutanea limitata*, con ispessimento della cute delle

estremità e del volto e prognosi più favorevole (cioè CREST: Calcinosi, fenomeno di Raynaud, Esofago ipomobile, Sclerodattilia e Teleangectasia).

Infine c'è la *sclerosi sistemica senza interessamento cutaneo*. La sopravvivenza è legata alla gravità delle manifestazioni a carico del cuore, dei reni e del polmone. La sclerosi sistemica può manifestarsi anche in associazione con le manifestazioni di altre connettiviti. Questi quadri clinici sono stati denominati **Overlap Syndrome**.

Colpisce prevalentemente le donne fra i 30 e 50 anni (F>M 15:1), con una incidenza di 1,4/10⁵ e una prevalenza di 19-75/10⁵. Alcuni dati suggeriscono una predisposizione familiare, ma si è visto che le mogli dei malati tendono ad ammalarsi, avvalorando l'importanza dei fattori ambientali.

Esposizione a certe condizioni ambientali, come la lavorazione del silicio, cloruro di vinile, resine epossidiche e composti aromatici.

Patogenesi

Eccessiva produzione di matrice extracellulare e di collagene a livello della cute e di altri organi. La malattia è legata alla attivazione dei fibroblasti e al danno vascolare mediato da eventi di tipo immunologico. Il *primum movens* della malattia però **non è legato ad una alterazione dei fibroblasti, ma dei vasi**.

✧ Sono le **manifestazioni vascolari, evento precoce che si manifesta con il fenomeno di Raynaud, che producono l'attivazione dei fibroblasti**. Queste interessano prima di tutto le arterie di piccolo calibro, le arteriole e i capillari cutanei degli organi interessati dai processi patologici.

Clinica

L'esordio è in giovane età con un grave fenomeno di Raynaud, con successive alterazioni trofiche della base delle dita.

- **Cute:** Un compatto strato di collagene è ricoperto da un sottile strato di epidermide, connesso ad esso da una serie di digitazioni fatte dal collagene stesso. Inizialmente nello strato profondo del derma c'è un infiltrato leucocitario. Gli annessi cutanei sono atrofici. La prima fase è **edema** delle aree interessate, che sono prevalentemente avambracci, gambe e volto (le mani quasi mai). La fase edemigena, che dura qualche mese, lascia poi il posto ad un **induramento** con stretta aderenza al connettivo sottostante (cute ipomobile). Inizialmente si hanno alterazioni del viso e delle dita, con **teleangectasie** "a lago" e macchie "a sale e pepe" degli avambracci. Dopo qualche tempo (pochi anni) il processo finisce per interessare tutti i distretti. Un rapido interessamento in poco tempo indica un rischio maggiore di interessamento viscerale; di solito le manifestazioni durano 3-5 anni e poi cominciano a regredire, lasciando la cute rigida e atrofica, oppure si ha un ritorno allo stato normale. Complicazioni delle lesioni cutanee possono essere:
 - **Contratture in flessione** per la ridotta estensibilità della cute delle articolazioni, soprattutto delle dita, che determina il precoce fenomeno della **sclerodattilia**. Le contratture progrediscono in senso centripeto, interessando l'avambraccio e quindi il tronco.
 - **Ulcere** che possono infettarsi
 - **Intensa pigmentazione** della cute del volto, delle mani e in corrispondenza dei vasi sanguigni superficiali e dei tendini
 - **Secchezza della cute** per la perdita delle componenti sebacee e sudoripare.
 - **Secchezza vaginale**
 - **Corazza toracica:** quando il tronco viene colpito, si ha una come una corazza attorno alla cassa toracica, che in alcune condizioni può compromettere la funzione respiratoria. Questo processo, curiosamente, non interessa mai i capezzoli, che vengono sempre risparmiati.
- **Gastroenterico:** La manifestazione principale è una **atrofia della tonaca muscolare dell'intestino**, che generalmente risparmia il terzo superiore dell'esofago. Questa condizione favorisce lo sviluppo di diverticoli con larga base di impianto. Questa lassità della muscolatura provoca disturbi di svuotamento gastrico, disfagia da ostacolo al transito esofageo, pseudostruzione intestinale per insufficienza della peristalsi. L'**ostruzione dei linfatici** a causa della fibrosi può condurre invece ad una **sindrome da malassorbimento con cachessia e anemia**. L'intestino crasso atonico può portare a **stipsi cronica** e fecalomi, con ostruzione intestinale.

- **Polmone:** **Fibrosi interstiziale diffusa, ispessimento della membrana alveolare e fibrosi peribronchiale.** I setti alveolari, divenuti fibrosi, sono meno resistenti e possono rompersi, dando delle aree di enfisema bolloso. Altro filone sono i fenomeni di **fibrosi delle arterie polmonari**, con ipertensione e cuore polmonare cronico. Oggi i sintomi polmonari sono la principale causa di morte dei pazienti con sclerodermia (le manifestazioni renali si curano meglio). I sintomi evidenti sono la dispnea da sforzo progressivamente ingravescente, cui segue infine insufficienza del cuore destro, e una diminuzione della capacità vitale della VEMS, a causa della costrizione fibrosa dei bronchi. La prognosi dopo il verificarsi della ipertensione polmonare è di circa due anni.
- **Muscoloscheletrico:** Edema della sinovia con infiltrato leucocitario e fibrosi. Anche nel muscolo si ripete lo stesso quadro, con infiltrazione linfocitaria prima e fibrosi poi. Dolore, rigidità e tumefazioni delle dita delle mani e delle ginocchia. Si può avere una sindrome del tunnel carpale e artrite simmetrica che ricorda l'AR. Caratteristico delle fasi avanzate è il crepitio tipo "cuoio vecchio" delle articolazioni in movimento. Miosite. Riassorbimento osseo delle falangi distali, delle coste, delle clavicole e dell'angolo mandibolare.
- **Cuore:**
 - Degenerazione delle fibre cardiache e fibrosi interstiziale → scompenso cardiaco
 - Fibrosi del sistema di conduzione → aritmie
 - Ispessimento delle coronarie → cardiopatia ischemica (necrosi a zolle da spasmo intermittente delle coronarie)
 - Pericardite con o senza versamento
- **Rene:** Iperplasia delle arterie interlobulari, necrosi fibrinoide delle AA, ispessimento della membrana basale del glomerulo. Queste alterazioni sono le stesse della ipertensione maligna ma non sempre si associano all'aumento della pressione arteriosa. Nelle arterie intralobulari si verifica anche un fenomeno di vasospasmo di tipo Raynaud, che si accentua con il freddo. La malattia renale è la causa di morte della metà dei decessi associati a sclerodermia. Il rischio aumenta in quelli che sviluppano un ispessimento cutaneo diffuso fin dall'inizio. Si manifesta **ipertensione maligna**, con encefalopatia ipertensiva e oliguria e anuria fino all'insufficienza renale. Il motivo per cui si verifica questo è l'attivazione del sistema renina angiotensina a causa della insufficiente vascolarizzazione del rene (meccanismo ace dipendente).
- **Fenomeno di Raynaud:** vasocostrizione periodica e periferica, dipendente dal freddo, delle arterie delle mani, dei piedi e dei padiglioni auricolari. Nella fase costrittiva c'è cianosi e intorpidimento, mentre la fase di rivascularizzazione si associa a dolore, arrossamento e parestesie. Il fenomeno può precedere la malattia sclerodermica di parecchi mesi, ma non ne è obbligatoriamente associato.
- **Xerostomia**
- **Ipotiroidismo** con anticorpi antitiroide.

Laboratorio

Aumento della VES

Anemia da disordine cronico

Anemia emolitica microangiopatica da sclerosi necrotiche

Aumento delle IgG

Fattore reumatoide a basso titolo

Anticorpi anti topoisomerasi I: si associano a fibrosi diffusa polmonare ed altre patologie viscerali

Anticorpi anti centromero

Anticorpi anti nucleari e anti nucleolari.

Diagnosi

Non ci sono problemi se c'è fenomeno di Raynaud, interessamento viscerale tipico e lesioni cutanee. diagnosi differenziale difficile con le forme che non hanno un interessamento viscerale, e con l'artrite reumatoide nelle fasi iniziali.

Il decorso della malattia è variabile e dipende dal tipo clinico della malattia. Quelli con sclerodermia cutanea limitata (specie con Ab anti centromero) hanno una prognosi migliore (sopr. a 10 anni: 75%). La forma con malattia cutanea diffusa è peggiore, specie in età avanzata (sopr. a 10 anni: 50%). Nei maschi tutte le prognosi sono più gravi che nelle femmine.

Sclerosi inizia dalle estremità distali, poi quelle prossimali, poi al tronco. Dopo alcuni anni di malattia, la cute può spontaneamente riammorbidirsi seguendo un ordine inverso.

Terapia

Non può essere guarita, ma è molto importante il trattamento della patologia d'organo. Importante è il monitoraggio della funzione renale, polmonare e della crasi ematica.

Terapia antiipiastrinica, che può prevenire il danno della parete vascolare;

Glucocorticoidi per prevenire il danno infiammatorio, soprattutto la pericardite;

Prevenzione del fenomeno di Raynaud;

Antiacidi per trattamento della esofagite da reflusso

FANS per i sintomi articolari;

Ace inibitori contro l'ipertensione renale

DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

Malattie a presunta eziologia autoimmune che provocano un **danneggiamento del muscolo scheletrico** attraverso una infiammazione non suppurativa con infiltrato linfocitario. Polimiosite si ha quando viene risparmiata la cute, mentre nella dermatomiosite c'è anche un caratteristico rash cutaneo. Un terzo di questi casi si associa ad altre connettiviti, un decimo a neoplasie maligne.

L'eziologia più probabile sembra una reattività crociata, legata ad aplotipi HLA DR3 e DRw52, di proteine muscolari ed antigeni del virus Coxsackie, capace già da solo di dare alcuni quadri di miosite. Di importanza rilevante è sicuramente la presenza di un danno vascolare mediato dai CD8 che produce e precede la distruzione del tessuto muscolare.

Ci sono 5 tipi di malattia:

1. Polimiosite idiopatica primitiva
2. Dermatomiosite idiopatica primitiva
3. Dermatomiosite (polimiosite) associata a neoplasia
4. Dermatomiosite (polimiosite) associata a vasculite (infantile)
5. Dermatomiosite (polimiosite) associata a collagenopatia

Incidenza complessiva: 2-3/100000 abitanti.

Dal punto di vista clinico nella maggioranza dei casi la malattia colpisce con un eritema rosso-lilla detto "eliotropo", localizzato alle palpebre, e al dorso della mani in corrispondenza delle articolazioni metacarpo-falangee.

Patognomiche sono le **papule di Gottron**, cioè delle lesioni eritemato-violacee che si raggruppano in piccole placche e sono localizzate al dorso delle mani e agli avambracci. Bolle e necrosi sono rari e si riscontrano in genere quando la malattia colpisce nell'infanzia e dura a lungo. Nell'8% dei casi si possono avere alopecie cicatriziali.

Interessamento muscolare: cingoli scapolari e successivamente anche pelvici.

CAP 7 DERMOPATIE DISMETABOLICHE

PELLAGRA

Si tratta di una fotodermopatia acquisita di origine dismetabolica, un tempo molto comune fra le popolazioni contadine che facevano un uso abbondante di vino e avevano una alimentazione carente di acido nicotinico.

La malattia origina dalla carenza di questo cofattore, e può nascere per una ridotta introduzione di **triptofano** (di difficile assorbimento nel grano utilizzato dalle popolazioni contadine, e nel latte) e per il consumo di NAD indotto dall'alcool. In seguito agli studi sulla malattia, l'acido nicotinico fu chiamato vitamina PP (previene pellagra).

Clinicamente la malattia ha una triade classica (le **tre D della pellagra**):

- **Demenza:** le manifestazioni neurologiche sono di solito di tipo sensitivo (anestesia termica completa, ascendente a calza dagli arti inferiori come nel diabete), ma nelle forme più gravi si possono avere danneggiamenti alle strutture del SNC e alle funzioni superiori del comportamento e della parola
- **Diarrea**
- **Dermatite:** si tratta di una dermatite fotosensibilizzante, che colpisce le parti scoperte come il volto, l'avambraccio, le mani, dando un intenso eritema definito a **carne arrostita**. Il mediatore endogeno che provoca la malattia è sconosciuto.

PORFIRIA CUTANEA TARDA (PCT)

Le porfirie sono fotodermatiti in cui l'azione della luce è mediata da sostanze endogene che agiscono come fotosensibilizzanti, cioè rilasciano, in risposta alle radiazioni attiniche, sostanze che provocano una dermatite. La PCT è la forma più comune di porfiria, ed è di due tipi, una autosomica dominante (tipica del bambino) e una sporadica (tipica dell'adulto).

In entrambe le forme la lesione caratteristica è una **bolla da distacco dermo-epidermico**, con tetto fragile, iperpigmentato, localizzata in numerose copie nel dorso delle mani. In sede sono presenti anche delle cisti cornee, che sono gli esiti della riparazione delle bolle, delle dimensioni di una capocchia di spillo. In quadri avanzati si possono avere anche degli esiti in forme sclerotiche, mentre invece alcune forme si manifestano solo con l'iperpigmentazione, o addirittura con ipertricosi in sede malare.

Si pensa che il difetto genetico sia più grave nella forma del bambino, mentre nell'adulto richieda, per manifestarsi, delle condizioni concomitanti come le infezioni da HBV, HCV, altre forme di epatite cronica o alcolismo. Possibile l'associazione con il LES o con l'epatocarcinoma.

LE ACNI

L'acne è un processo infiammatorio delle unità follicolo sebacee, con papule e pustole normalmente ma talvolta anche con noduli ed esiti in cicatrice. La lesione elementare di questo processo si chiama **comedone**, ossia una dilatazione dell'infundibolo del pelo che contiene soprattutto cheratina, ma anche lipidi e batteri. Quelli più piccoli in genere hanno un orifizio chiuso e formano delle piccole cisti sotto pelle, mentre quelli più grande, con l'orifizio aperto, sono chiamati punti neri.

Le acni possono essere distinte in endogene ed esogene.

Acni endogene

Acne volgare giovanile

Questa malattia esordisce la povertà (fra i 14 e i 17 anni nelle femmine e fra i 16 e i 19 nei maschi); sembra che nei maschi possa avere un decorso più grave e un'incidenza più elevata, ed esistono sicuramente dei fattori predisponenti genetici e razziali.

Tutto comincia con un'alterazione di base che è la formazione di cheratina nella parte inferiore dell'infundibolo pilifero, che normalmente non avviene. È un fenomeno indotto dagli ormoni androgeni, e provoca l'ostruzione del follicolo con formazione del comedone. All'interno del follicolo ostruito, la quota di lipidi secreta che vi ristagna viene lisata dalle lipasi di un batterio, che è un importante cofattore nella patogenesi dell'acne, il **Propionibacterium acnes**. Gli acidi grassi ricavati da questa reazione filtrano nel derma e richiamano polimorfonucleati, che aggrava il danno epiteliale e producono un focolaio infiammatorio che forma la **pustola**, prima evoluzione delle lesioni dell'acne. Spesso il comedone viene schiacciato e gli acidi grassi che esso contiene filtrano ulteriormente nel derma. La progressione ulteriore delle lesioni dipende sicuramente dalla reattività del sistema immunitario, anche se non è noto con quale meccanismo. Si sa però che i **noduli**, l'ulteriore possibile evoluzione dell'acne, si formano quando si crea una

reazione granulomatosa e infine fibrotica. A differenza di quanto si crede, la dieta non è importante, mentre è accertato che l'acne si aggrava nel periodo precedente le mestruazioni, a causa dell'aumento della ritenzione idrica e quindi dell'idratazione dell'unità follicolo sebacea. Un'associazione importante nella donna si ha con la sindrome di **Stein Levental**, o dell'ovaio policistico, di cui infatti l'acne è considerato un sintomo dermatologico: la correlazione fra le due patologie è l'aumento degli androgeni.

Le sedi sono il viso, il dorso, le spalle e il petto. Le lesioni sono in successione prima di tipo non infiammatorio (**acne comedonica**), poi francamente pustoloso e papulare (**acne papulo-pustolosa**), con fasi di remissione e di peggioramento variabili con l'età e in genere migliorano dopo i 20 anni. Nei casi gravi si possono avere anche lesioni nodulari e cistiche, con tendenza alla formazione di ascessi (**acne nodulo-cistica**). In questo caso gli esiti possono essere cicatriziali, e raramente si possono avere cicatrici ipertrofiche (**acne cheloidea**). Sono lesioni tipicamente polimorfe, e in genere nello stesso soggetto prevalgono i comedoni aperti o quelli chiusi, ma non entrambi.

Condizioni particolari sono:

- **Acne del neonato:** che compare fra nascita e il terzo mese di vita, e è dovuto all'immissione in circolo nel feto di androgeni materni che passano la placenta.
- **Acne infantile:** compare fra il terzo mese e il quinto anno, e può essere un sintomo di neoplasie o iperplasia surrenalica.

La terapia può essere fatta con prodotti locali nelle forme lievi, che inibiscono la produzione di cheratina a livello del follicolo. In questo è importante l'effetto dell'**acido retinoico**, l'**adapaleno** o l'**acido azelaico**, oppure sostanze ad azione antibiotica come le tetracicline o la clindamicina. Infine, sostanze che inibiscono la produzione di sebo come lo **spironolattone**.

Nelle forme gravi si usano terapie combinate di antibiotici, estrogeni ed antiandrogeni.

L'acido **13-cis retinoico** va riservato a gravi forme di acne, per via della sua teratogenicità e degli effetti collaterali.

Acne conglobata

Si tratta di una grave forma di acne caratterizzato da lesioni nodulari e cistiche, anche confluenti, con frequente formazione di ascessi sterili. Colpisce prevalentemente i maschi, e risparmia il volto e le spalle, mentre le sedi tipiche sono il dorso e il petto. Nella donna è limitata alle zone ascellari inguinali e mammarie, dove sono presenti ghiandole apocrine (per questo in passato veniva chiamata **idrosadenite**). Le complicazioni sono la formazione di grandi ascessi ripieni di liquido sieroso asettico, e le cicatrici deformanti. Questi ascessi possono essere presenti anche in regione anale, o nel cuoio capelluto, dove provocano alopecia cicatriziale formando il quadro della **follicolite dissecante di Hofmann**. Non si conosce la causa scatenante della malattia, ma si pensa ad una eccessiva reattività del sistema immunitario.

Acne fulminante

Si chiama anche **acne acuta febbrile ulcerativa**, ed è caratterizzato da lesioni papulari e nodulari, che si ulcerano nel tronco ma non nel viso, accompagnate da leucocitosi, febbre e dolori articolari. È probabilmente una reazione immunitaria del tipo terzo nei confronti delle antigeni del P. acnis.

Acni esogene

In numerose condizioni lo stimolo che porta all'acne viene dall'esterno, e in questi casi non è conosciuta nessuna predisposizione genetica, ma soltanto in qualche circostanza una particolare reattività a stimoli o sostanze.

- **Acne iatrogena:** da farmaci, come gli antibiotici, ma soprattutto di androgeni, i corticosteroidi, l'insulina.
- **Acne meccanica:** termine usato per indicare una acne derivata dal ripetuto trauma in una zona, tipico del ripetuto uso di indumenti o attrezzature sportive o militari.
- **Acne cosmetica:** importanti sono i gel per capelli, i detergenti.
- **Cloracne:** come conseguenza dell'esposizione a composti clorati, in soggetti particolarmente sensibili anche nelle piscine e per l'uso dell'acqua potabile.
- **Acne occupazionale:** infiammazione dei follicoli piliferi dovute al contatto ripetuto con oli minerali.

ROSACEA

È una comune malattia cronica della faccia caratterizzata da una serie di lesioni che riconoscono quattro principali fasi evolutive. È una malattia con una spiccata ereditarietà, e probabilmente ogni singola fase ha

un suo meccanismo patogenetico.

•**Fase del flush:** si tratta di episodi di arrossamento improvviso e di durata variabile, in genere 15 minuti, che interessano soprattutto il volto, il naso e le orecchie, ma anche le facce laterali del collo e lo sterno. Spesso sono scatenati da emozioni, ma anche dall'assunzione di alcol o cibi e bevande calde, oppure dal brusco cambiamento di temperatura. Posso essere distinti in umidi e secchi, i primi accompagnate da sudore (e mediati da riflessi autonomi) i secondi sono mediati invece da sostanze direttamente vasodilatatrici, come ad esempio l'alcol.

•**Eritrosi:** provocata probabilmente dall'esposizione cronica alla luce del sole, questa fase consiste in dilatazioni capillari di diverso calibro, in genere molto sottili, nelle zone già interessate dalla fase precedente, e colpisce inevitabilmente i pazienti con flush che si espongono al sole.

•**Fase delle papule e delle pustole:** in una minoranza di pazienti si passa dalle lesioni precedenti (definite genericamente funzionali) ha lesioni infiammatorie, certamente per l'intervento del sistema immunitario, che reagisce contro il collagene e le altre fibre alterate dalle fasi precedenti. Le papule e le pustole compaiono nelle zone centrali del viso, più raramente nelle zone scoperte di cuoio capelluto. In alcuni casi assumono un colore giallastro e un decorso cronico (rosacea granulomatosa), altrimenti possono provocare un edema persistente che finisce per diventare duro (rosacea linfoedematosa). Una forma estremamente acuta può formare raccolte di ascessi anche imponenti (rosacea fulminans)

•**Fase dei fima:** si tratta dell'evento più raro, legato alla liberazione di citochine durante le fasi precedenti, e appannaggio quasi esclusivo dei soggetti maschili. Sono iperplasie del connettivo e delle ghiandole sebacee, che assomigliano molto all'iperplasie che si creano nella sindrome da carcinoide. La sede più comune è il naso che risulta deformato in maniera molto grave.

VITILIGINE

E' una malattia acquisita caratterizzata da macchie o chiazze ben delimitate, nelle quali i melanociti sono assenti o ridotti di numero, e quindi il colore della pelle è più chiaro. Esistono diverse teorie, di interesse storico, che cerca di spiegare l'origine di questa malattia. Queste teorie oggi sono state racchiuse in una detta "convergente".

Secondo questa teoria l'alterazione primaria può essere di tipo **autoimmune**, oppure legata alla produzione di una sostanza tossica per i melanociti da parte delle terminazioni nervose (vecchia teoria **neurogenica**), oppure ancora per un difetto genetico dei melanociti che porta a morte programmata (vecchia teoria **dell'autodistruzione**). Una volta che si è verificato uno di questi meccanismi iniziali, gli altri possono intervenire a loro volta (ad es. la morte programmata di alcuni melanociti può scatenare una reazione immunitaria da esposizione di antigeni contro gli altri).

Secondo altri dati sperimentali più recenti il difetto primitivo starebbe nei cheratinociti, a dimostrazione di un deficit diffuso della regolazione di diversi tipi cellulari, fra cui anche le cellule del sangue, che coinvolge i meccanismi deputati alla rimozione dei radicali liberi.

Quale che sia la causa, la vitiligine compare in genere prima di 20 anni e progredisce lentamente. Le macchie non pigmentate compaiono in genere nelle mani, in maniera simmetrica: sono in genere rotonde, e tendono a confluire in chiazze dal bordo frastagliato. Talvolta non sono completamente chiare, ma contengono residui di pigmento dando origine quella che si chiama **vitiligine tricromica**, in quella pelle ha tre colori, quello normale, quello delle chiazze non pigmentate, e quello intermedio. Eccezionalmente le macchie possono avere un alone rosso infiammatorio.

Assecondo distribuzione delle macchie si distinguono tre forme cliniche di vitiligine:

•**forma focale:** una o poche macchie circoscritte ad una determinata regione

•**forma segretaria:** lesioni da un singolo lato distribuite in un singolo metamero

•**forma generalizzata:** la più comune, con macchie simmetriche, distribuite nelle aree esposte al sole e attorno agli egizi cutanei

•esiste poi una **forma universale**, associata a disordini endocrini multipli in cui la vitiligine è estesa praticamente a tutta la cute.

I peli che rimangono nelle chiazze restano frequentemente del loro colore, ma nelle lesioni di lunga durata tendono diventare bianchi. La vitiligine è spesso associata con i **nevi di Sutton** e l'**alopecia areata**, e in alcuni casi con lievi anomalie dell'occhio. Il decorso cronico è la norma, con una fase di estensione, associata ad una stabilità di diversi anni, e spesso ad una remissione parziale, soprattutto nei soggetti giovani.

Dal punto di vista Ist. si possono rilevare soltanto l'assenza dei melanociti e l'aumento delle cellule di **Langherans**, ma soltanto negli stati basali, addirittura negli strati superiori si può avere una loro diminuzione.

La diagnosi differenziale in genere non pone le particolari problemi, tranne a volte con le chiazze chiare che possono rimanere dopo un processo infiammatorio.

La terapia della vitiligine si basa sulla necessità di impedire da una parte il danneggiamento della pelle non protetta dalla melanina, dall'altra evitare la progressione del danno ai melanociti. Considerando che sia il danno alla cute chiara, che quello ai melanociti è considerevolmente aggravato dall'esposizione alla luce solare, il più importante presidio terapeutico è l'uso di filtri solari, e la limitazione dell'esposizione alla luce. I cosmetici possono aiutare a diminuire l'impatto estetico delle lesioni, che possono anche essere fatti tentativi di ripigmentazione con corticosteroidi a basso dosaggio, anche se esiste il rischio di atrofia cutanea.

Ultimamente esiste una terapia con raggi UVB a banda stretta, eseguibile soltanto in casi di forme molto estese, il cui razionale è la stimolazione dei melanociti.