

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Infezioni Cutanee

dalla Diagnosi al Trattamento



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

www.simg.it



www.pacinimedicina.it

Autori

Antonietta D'Antuono

Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale, Dermatologia,
Università di Bologna

Roberta Calcaterra

Dermatologo, Libero professionista, Roma

Manuela Papini

Università di Perugia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Clinica Dermatologica di Terni

Giuseppe Micali

Università di Catania, Dipartimento di Chirurgia
Generale e Specialità Medico-Chirurgiche,
Clinica Dermatologica

Paola Pini

Responsabile Nazionale Area Dermatologia SIMG

Ada Russo

Università di Perugia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche, Clinica Dermatologica di Terni

Stefano Veraldi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e
dei Trapianti, Università di Milano,
Fondazione IRCCS, Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico, Milano

Indice

Introduzione

P. Pini3

Capitolo 1. Infezioni cutanee

1.1 Impetigine

S. Veraldi4

1.2 Malattie infettive e parassitarie: scabbia,
pediculosi, varicella, punture e morsicature
di artropodi

G. Micali7

1.3 Dermatiti allergiche e irritative

(atopica, irritativa e allergica da contatto)

M. Papini, A. Russo12

Capitolo 2. Nuovi approcci nel trattamento topico

2.1 Il problema dell'antibiotico-resistenza
in terapia topica

A. D'Antuono17

2.2 Il ruolo degli antisettici

R. Calcaterra19

2.3 Attualità del clorchinaldolo

R. Calcaterra21

© Copyright 2017 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacinimedica.it – info@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Dicembre 2017
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it

Il medico di medicina generale è chiamato spesso a diagnosticare e trattare le infezioni cutanee superficiali, sia che si sviluppino su cute sana, come ad esempio impetigine, pododermite, follicolite, sia che si sviluppino su cute patologica, come ad esempio dermatite atopica, dermatite eczematosa irritativa o allergica, oppure che si manifestino come complicanza di altre patologie, come ad esempio varicella, punture d'insetto e parassitosi escoriate, ecc.

Così come è assolutamente definito e condiviso che, nella prescrizione di un antibiotico sistemico, ogni medico debba rispettare indicazioni, posologia giornaliera, durata della terapia nella totale consapevolezza che il fenomeno dell'antibiotico-resistenza costituisce un vero pericolo, una minaccia di portata epocale, altrettanto deve essere rispetto alla consapevolezza che anche per l'antibiototerapia topica esiste il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e, quindi, il medesimo rischio.

Gentamicina, neomicina e bacitracina hanno evidenziato alti tassi di resistenza batterica; per mupirocina e acido fusidico si è verificato un elevato aumento dello sviluppo di ceppi di MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina).

Proprio per contrastare questo fenomeno sono stati studiati i cosiddetti "biocidi": topici che contengono antisettici.

Gli antisettici sono agenti chimici dotati di capacità antimicrobiche: antibatteriche, antivirali e antifungine. Utilizzati localmente per l'antisepsi della cute sia integra che non, sono sostanze pressoché non selettive che distruggono i microrganismi o ne inibiscono la riproduzione quando applicati su tessuti viventi; ogni antisettico è dotato di un particolare spettro d'azione.

Pertanto gli antisettici rappresentano una risorsa e strategia per il trattamento delle infezioni cutanee superficiali nella piena consapevolezza che occorre scongiurare il pericolo della comparsa dell'antibiotico-resistenza totale.

La lettura di questa guida pratica della serie Disease Management SIMG, con un'ampia iconografia, fornisce un quadro completo per diagnosticare le infezioni cutanee superficiali e fornisce utili informazioni per il loro trattamento, tenendo presente le considerazioni sopra elencate.

Paola Pini

1. Infezioni cutanee

1.1 Impetigine

Stefano Veraldi

Definizione

L'impetigine è un'infezione superficiale della cute causata da stafilococchi e/o streptococchi.

Epidemiologia

Costituisce il 10% di tutte le dermatiti dell'infanzia. È l'infezione batterica più frequente nell'infanzia: sono colpiti soprattutto i bambini di età compresa tra 4 e 8 anni, in particolare durante l'estate^{1,2}. La malattia è contagiosa soprattutto tra i neonati e i lattanti: infatti, non è raro osservare piccole epidemie negli asili.

Eziopatogenesi e clinica

La trasmissione è prevalentemente per contatto diretto interumano ed è favorita da fattori ambientali, come l'alta temperatura, l'alta percentuale di umidità e il sovraffollamento, e da fattori individuali, come la scarsa igiene¹. Più rara è la trasmissione tramite oggetti contaminati. In non pochi pazienti la malattia è la conseguenza di un'autoinoculazione da focolai mucosi (orofaringe, tonsille, fosse nasali) o cutanei (condotto uditivo esterno, piega interglutea, regione anale-perianale-perineale, grandi pieghe, spazi interdigitali dei piedi): in questi casi si parla di infezione endogena o autologa.

L'impetigine si può sviluppare su una malattia cutanea preesistente (dermatite atopica, altri eczemi, ustioni, varicella, pediculosi, scabbia, punture e morsicature di artropo-

di): in questi casi si parla di impetigine secondaria o impetiginizzazione.

Con il termine di impetigine si intendono in realtà due forme distinte dal punto di vista eziopatogenetico e clinico: l'impetigine volgare (o contagiosa o non bollosa o pustolosa di Bockhart) e l'impetigine bollosa (o di Tilbury-Fox).

Impetigine volgare

Può essere causata da stafilococchi o da streptococchi o da entrambi. In passato erano più comuni le forme streptococciche (streptococchi β -emolitici di gruppo A o *Streptococcus pyogenes*); attualmente sono molto più frequenti le forme stafilococciche, che costituiscono ormai il 65-70% dei casi^{3,4}. Il riscontro di streptococchi α - o β -emolitici appartenenti ai gruppi B, C, D e G è rara.

L'impetigine volgare è caratterizzata dalla comparsa di piccole vescicole rotondegianti, a contenuto sieroso, circondate da un alone eritematoso. Queste vescicole si possono rompere, esitando in erosioni, oppure si mantengono integre: il liquido diventa purulento, con formazione di una pustola. In seguito, sia le erosioni sia le pustole si seccano, trasformandosi in squamo-croste: queste sono scarsamente aderenti, presentano un caratteristico colore giallastro (croste mieliceriche) e sono circondate da un alone eritematoso; il loro distacco evidenzia una superficie sottostante eritematosa-erosiva, umida, di colore rosso vivo (Figg. 1-3). Sono colpite soprattutto le aree scoperte, in particolare il naso, le guance, le labbra e il mento; successivamente possono essere interessate per autoinoculazione anche altre sedi⁵.

**FIGURA 1.**

Lesioni pustolose e squamo-crostose su base eritematosa.

**FIGURA 3.**

Croste mieliceriche.

**FIGURA 2.**

Croste mieliceriche.

Impetigine bollosa

È sempre causata da *Staphylococcus aureus*. Nell'80% dei casi è responsabile il fago di gruppo II, in particolare i tipi 55 e 71. Questi stafilococchi sintetizzano esotossine con proprietà litiche ed esfoliative, specifiche per il dominio amino-terminale della desmogleina 1, che provocano un distacco simil-acantolitico dei cheratinociti dello strato granuloso, con formazione di vescicole e bolle⁶⁷. Questa forma di impetigine si presenta con vescicole e/o bolle diffuse al tronco e alle pieghe. Queste lesioni sono

rotondeggianti, spesso di notevoli dimensioni (anche alcuni cm di diametro), flaccide, con tetto sottile, a contenuto dapprima sieroso, quindi purulento, circondate da eritema molto modesto o del tutto assente. La rottura del tetto mostra erosioni umide che esitano in croste di colore giallo-bruno.

In entrambe le forme di impetigine le condizioni generali si mantengono buone: rare sono infatti le manifestazioni sistemiche (febbre, linfangite, linfadenopatia regionale). Entrambe le forme possono risolvere spontaneamente in 3-4 settimane. Con una terapia adeguata, la durata è di 5-7 giorni. La malattia guarisce senza lasciare cicatrici, ma possono residuare lesioni discromiche, sia iper- sia ipopigmentate, che possono persistere per alcune settimane.

Complicanze

La glomerulonefrite è attualmente molto rara, anche in considerazione della rarità dell'impetigine streptococcica, ma pur sempre temibile, soprattutto per la scarsa sintomatologia che l'accompagna e che provoca spesso un ritardo nella diagnosi e nella terapia. La glomerulonefrite è causata da ceppi di streptococchi "nefritogeni" (M49, M55 ed M57), si manifesta da 3 a

7 settimane dopo la comparsa delle lesioni cutanee ed è caratterizzata dapprima da proteinuria e successivamente da microematuria. Una terapia antibiotica precoce e corretta è in grado di impedire la comparsa della glomerulonefrite. È peraltro da sottolineare che la glomerulonefrite non raramente si risolve spontaneamente. Tuttavia, 3-4 settimane dopo la guarigione della dermatite, è opportuno un esame delle urine.

Contrariamente a quanto ritenuto in passato, la malattia reumatica non è correlata all'impetigine streptococcica.

Le recidive dell'impetigine sono frequenti se non si interviene adeguatamente nella bonifica dei focolai batterici nell'ambito del paziente, della famiglia e della comunità.

L'impetigine non lascia immunità permanente.

Diagnosi

L'esame batteriologico diretto dell'essudato prelevato da una vescicola o da una bolla o del pus prelevato da una pustola, colorato con Gram, permette di osservare cocci Gram-positivi, sia extracellulari sia nel citoplasma dei neutrofili, disposti a grappoli (soprattutto gli stafilococchi) o a catenelle (soprattutto gli streptococchi). Per la coltura batterica e il relativo antibiogramma si possono seguire le stesse modalità di prelievo.

Le alterazioni di laboratorio sono rare e aspecifiche. Nelle forme croniche e diffuse si possono talvolta osservare leucocitosi con neutrofilia e aumento della velocità di eritrosedimentazione, della proteina C-reattiva e dell' α 1-glicoproteina acida. Raramente si riscontrano iper- γ globulinemia e aumento del titolo anti-streptolisinico o anti-stafilolisinico, a seconda che gli agenti eziologici siano streptococchi o stafilococchi. Tuttavia, l'incremento di questi titoli non è frequente né marcato.

Diagnosi differenziale

Può essere posta con l'*herpes simplex*,

la tinea corporis, le dermatiti irritative/allergiche da contatto e le dermatiti bollose immuno-mediate (dermatite erpetiforme, dermatite bollosa a IgA lineari, eritema polimorfo).

Terapia

La terapia deve essere accompagnata da un'accurata ricerca nel paziente, nei familiari e nei contatti dei possibili serbatoi infettivi: soprattutto le fosse nasali e il condotto uditivo esterno per gli stafilococchi; il faringe e le tonsille per gli streptococchi.

Terapia topica

Prevede la rottura delle vescicole, delle bolle e delle pustole con la punta di un bisturi o di un ago. È quindi necessario procedere alla detersione e alla disinfezione delle erosioni. Ciò si può ottenere con l'NaCl, il benzoilperossido, la clorexidina, il permanganato di potassio (per quanto riguarda quest'ultimo: 250 mg in 3 l d'acqua: 2-3 impacchi o spugnature/die oppure 1 bagno/die per 5-7 giorni). Il permanganato, se ingerito, è tossico: è quindi necessaria la massima cautela. Nell'impetigine di recente insorgenza, monofocale o localizzata e non ancora trattata, la sola terapia topica può essere sufficiente. Si utilizzano l'acido fusidico/fusidato di sodio o la mupirocina o il perossido di idrogeno². Nei casi in cui l'eziologia stafilococcica è certa, si può utilizzare anche la gentamicina. Per tutti gli antibiotici topici la posologia è di 2-3 applicazioni/die per 7-10 giorni. Non esistono studi clinici controllati relativi all'attività di amikacina, bacitracina, clindamicina, clortetraciclina, meclociclina, neomicina e polimixina B. Quando la componente infiammatoria è intensa, si possono utilizzare le associazioni antibiotico o antisettico/corticosteroide (1-2 applicazioni/die per 3-5 giorni).

Terapia sistemica

Deve essere attuata nelle forme di impetigine non recenti o multifocali/diffuse o re-

sistenti ai trattamenti topici. Si possono utilizzare l'amoxicillina o l'amoxicillina associata all'acido clavulanico o l'azitromicina o la claritromicina o l'eritromicina: questi ultimi tre antibiotici solo quando l'eziologia streptococcica è certa ^{4 8 9}. Nella maggior parte dei pazienti, una terapia di 7 giorni è sufficiente.

Bibliografia

- 1 Loffeld A, Davies P, Lewis A, et al. *Seasonal occurrence of impetigo: a retrospective 8-year review (1996-2003)*. Clin Exp Dermatol 2005;30:512-4.
- 2 Koning S, Mohammedamin RS, Van Der Wouden JC, et al. *Impetigo: incidence and treatment in Dutch general practice in 1987 and 2001 - Results from two national surveys*. Br J Dermatol 2006;154:239-43.
- 3 Ladhani S, Garbash M. *Staphylococcal skin infections in children: rational drug therapy recommendations*. Paediatr Drugs 2005;7:77-102.
- 4 Schachner LA. *Treatment of uncomplicated skin and skin infections in the pediatric and adolescent patient populations*. J Drugs Dermatol 2005;4(Suppl 6):S30-3.
- 5 Matz H, Orion E, Wolf R. *Bacterial infections: uncommon presentations*. Clin Dermatol 2005;23:503-8.
- 6 Hanakawa Y, Stanley JR. *Mechanisms of blister formation by staphylococcal toxins*. J Biochem 2004;136:747-50.
- 7 Yamasaki O, Yamaguchi T, Sugai M, et al. *Clinical manifestations of staphylococcal scalded-skin syndrome depend on serotypes of exfoliative toxins*. J Clin Microbiol 2005;43:1890-3.
- 8 Rosen T. *Update on treating uncomplicated skin and skin structure infections*. J Drugs Dermatol 2005;4(Suppl 6):S9-14.
- 9 Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. *Interventions for impetigo*. Cochrane Database Syst Rev 2012;(1):CD003261.

1.2 Malattie infettive e parassitarie: scabbia, pediculosi, varicella, punture e morsicature di artropodi

Giuseppe Micali

Scabbia

Definizione

Ectoparassitosi estremamente contagiosa e pruriginosa.

Epidemiologia

La prevalenza mondiale è di circa 200 milioni di casi. La scabbia è endemica nei Paesi in via di sviluppo, mentre nei Paesi Occidentali si presenta spesso in forma di piccole epidemie in ambienti comunitari (case di cura, case di riposo, scuole, prigioni, ecc.).

Eziopatogenesi

La scabbia è causata dall'acaro *Sarcoptes scabiei hominis*. Quest'ultimo, che si nutre di cheratina ed è invisibile a occhio nudo (lunghezza: 0,3-0,4 mm), è un ectoparassita umano obbligato e ospite-specifico che attua l'intero ciclo vitale di 4-6 settimane nell'epidermide. La scabbia si trasmette per contatto diretto, con i rapporti sessuali e tramite indumenti o effetti lettereci; l'acaro sopravvive 24-48 ore fuori dalla cute. Un ruolo patogenetico importante, soprattutto nell'insorgenza del prurito, è svolto dalla sensibilizzazione nei confronti dell'acaro e dei suoi prodotti (uova e feci).

Clinica

La lesione patognomonica della scabbia è il cunicolo, un tragitto serpiginoso di pochi millimetri, lievemente rilevato, scavato dall'acaro all'interno dell'epidermide per deporre le

uova (Fig. 1A). Altre lesioni presenti sono rappresentate da papule eritematose, vescicole e lesioni da grattamento (Fig. 2). Il prurito è molto intenso, caratteristicamente notturno. Le sedi tipiche di localizzazione sono i polsi, gli spazi interdigitali, i pilastri anteriori delle ascelle, la regione periombelicale, i fianchi, le areole mammarie, il pene e lo scroto. Nei neonati e nei lattanti, a differenza degli adulti, è comune l'interessamento del volto, del cuoio capelluto e delle regioni palmo-plantari.

Diagnosi

La diagnosi è clinica qualora il paziente presenti prurito intenso e cunicoli localizzati in aree tipiche. L'esame tradizionale per la conferma diagnostica è rappresentato dall'osservazione dell'acaro, delle uova e/o delle feci all'esame microscopico di materiale prelevato nelle aree affette. La dermatoscopia costituisce una valida metodica diagnostica non invasiva che permette di individuare in vivo il cunicolo (Fig. 1B) e l'acaro (Fig. 3), soprattutto se effettuata con strumenti ad alto ingrandimento (videodermatoscopio).

Complicanze

Frequenti le sovrainfezioni batteriche a livello delle lesioni da grattamento.

Terapia

Topica, con permetrina crema al 5% o benzoato di benzile al 25-30% in olio di mandorle dolci, da applicare su tutto l'am-

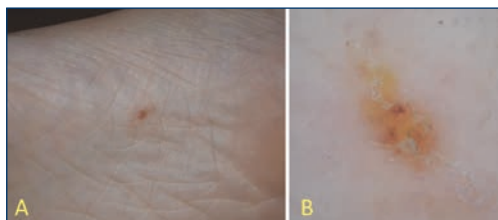


FIGURA 1.

A: cunicolo della scabbia in regione plantare. B: evidenziazione in vivo dello stesso cunicolo all'esame dermatoscopico (10x).



FIGURA 2.

Scabbia: lesioni papulo-vescicolose del tronco e della regione plantare in un lattante.



FIGURA 3.

Esame videodermatoscopico (400x) in vivo che evidenzia la presenza dell'acaro della scabbia all'estremità di un cunicolo.

bito cutaneo dal collo in giù per 1-5 giorni consecutivi. Ove disponibile, molto efficace l'ivermectina per via orale. Fondamentale il trattamento simultaneo dei contatti stretti e la disinfestazione degli ambienti, degli indumenti e degli effetti lettereci.

Pediculosi

Definizione

Ectoparassitosi causate dal *Pediculus humanus capitis* ("pidocchio") e dallo *Phthirus pubis* ("piattola"), responsabili rispettivamente della pediculosi del cuoio capelluto e della pediculosi del pube.

Epidemiologia

La pediculosi del cuoio capelluto è di più comune riscontro nei bambini tra i 3 e i 12 anni, con una prevalenza dell'1-5% nella popolazione generale. Presenta predilezione per il sesso femminile a causa della maggiore lunghezza dei capelli che rende più facile il contagio. Più diffusa in condizioni socio-sanitarie scadenti e promiscue; frequenti sono le piccole epidemie nelle comunità chiuse, quali scuole e caserme.

La pediculosi del pube è più frequente nei soggetti sessualmente attivi di sesso maschile.

Eziopatogenesi

Il *Pediculus humanus capitis* e lo *Phthirus pubis*, parassiti umani obbligati, hanno una lunghezza rispettivamente di circa 3 e 2 mm e sono ematofagi. Il contagio della pediculosi del capo avviene di norma per trasmissione diretta, meno frequentemente attraverso oggetti inanimati (pettini, spazzole, elastici, cappelli, ecc.). La pediculosi del pube viene generalmente trasmessa durante i rapporti sessuali.

Clinica

Il prurito rappresenta il sintomo prevalente delle pediculosi; talora sono presenti lesioni da grattamento (escoriazioni). Le sedi preferenziali di localizzazione sono le regioni occipitale e retroauricolare per quanto concerne la pediculosi del cuoio capelluto (Fig. 4A), le regioni genitale e ascellare per la pediculosi del pube (Fig. 5A). Quest'ultima è responsabile nei bambini della localizzazione a livello delle ciglia (*Phthiriasis palpebrarum*) cui consegue una blefarite. In tal caso è sempre bene indagare eventuali abusi sul minore.

Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente clinica, mediante l'individuazione dei parassiti e/o delle loro lendini adese al fusto del pelo. La dermatoscopia rappresenta un utile ausilio, permettendo la loro visualizzazione a più elevato ingrandimento (Figg. 4B, 5B) e con-

sentendo una facile distinzione delle lendini da elementi che possono mimarle, quali piccole squame, forfora e residui di prodotti per capelli (gel, lacche, ecc.).

Complicanze

Sovrainfezioni batteriche.

Terapia

Antiparassitari per uso topico, quali permetrina, malathion e piretrine. L'applicazione va ripetuta dopo 8 giorni e vanno trattati anche i contatti stretti.

Varicella

Definizione

Malattia infettiva a carattere esantematico provocata dal virus varicella-zoster (VZV).

Epidemiologia

Tipica dell'età infantile, colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra 5 e 10 anni. L'infezione è ubiquitaria e ha carattere epidemico con picchi d'incidenza nei mesi invernali e primaverili. L'uomo rappresenta l'unico serbatoio, per cui la trasmissione avviene solamente per contatto diretto attraverso le secrezioni rino-faringee (goccioline di Flügge) oppure attraverso il contatto con le lesioni vescicolose cutanee.

Eziopatogenesi

Il VZV appartiene alla famiglia degli Herpes Virus. La varicella rappresenta l'espressione del primo contatto col virus e conferisce un'im-



FIGURA 4.

Pediculosi del cuoio capelluto. A: lendini in regione occipitale. B: esame dermatoscopico (10x) di una lendine piena.

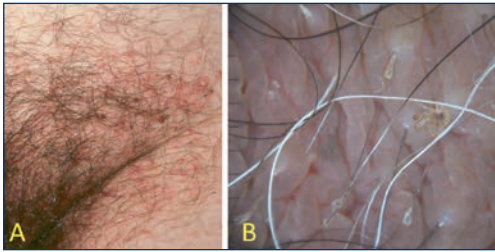


FIGURA 5.

Pediculosi del pube. A: tipica localizzazione alla regione genitale. B: *Phthirus pubis* e lendini all'esame dermoscopico (10x).

munità permanente. Dopo la guarigione, il virus va in latenza nei gangli spinali. Un abbassamento delle difese immunitarie può determinare anche dopo molti anni una riattivazione del virus che, seguendo il decorso delle terminazioni nervose per via anterograda, raggiunge nuovamente la cute manifestandosi come Herpes zoster o "fuoco di Sant'Antonio", ovvero una forma distrettuale metamERICA caratterizzata da lesioni vescicolo-crostose associate a intensa sintomatologia dolorosa.

Clinica

Dopo un periodo d'incubazione di 11-21 giorni, la varicella esordisce con febbre, malessere, anoressia e successivamente con la comparsa di un esantema vescicoloso diffuso, con estensione centripeta, dapprima al tronco (Fig. 6) e poi al volto, al cuoio capelluto e agli arti comprese le superfici palmo-plantari. Le lesioni, intensamente pruriginose e con una classica ombelicatura centrale (Fig. 7), si presentano a gittate successive ed evolvono in croste. La guarigione avviene dopo circa 20 giorni, ma il soggetto può essere contagioso fino a una settimana dopo la risoluzione del quadro clinico.

Diagnosi

Generalmente clinica. Nei casi dubbi si può ricorrere all'esame citodiagnostico di Tzanck che consente di osservare al microscopio cellule giganti con inclusi intranucle-

ari, alla sierologia col dosaggio di anticorpi fissanti il complemento, alla coltura del liquido delle vescicole per l'isolamento del virus, oppure alla ricerca degli antigeni con l'impiego di anticorpi monoclonali fluorescenti.

Complicanze

Frequente la sovrainfezione batterica delle lesioni. In presenza di uno stato immunitario carente possono insorgere complicanze più gravi quali polmonite e meningite linfocitaria.

Terapia

Antivirale con aciclovir per via sistemica.

Punture e morsicature da artropodi

Definizione

Manifestazioni cutanee causate da puntura o morso di animali invertebrati, dotati di esoscheletro rigido e chitinoso, appartenenti al *phylum* degli Artropodi e in particolare alle classi di: *Chilopoda*, *Diplopoda*, *Arachnida* e *Insecta*.

Epidemiologia

Le lesioni da artropodi maggiormente diffuse in Italia sono quelle provocate da insetti e aracnidi, che presentano una stagionalità molto marcata che si concretizza essenzialmente nei mesi primaverili ed estivi.

Eziopatogenesi

Numerosissimi sono gli artropodi responsabili, tra cui zanzare, api, vespe, pulci, cimici, zecche, ragni, ecc. È possibile riscontrare lesioni cutanee di tipo meccanico, reazioni tossico-irritative locali dovute all'inoculazione di sostanze attive quali istamina, serotonina, acido formico e chinine, e reazioni tossico-allergiche dovute all'inoculazione di sostanze allergizzanti quali fosfolipidi, ialuronidasi e antigene 5, cui fa seguito l'iperproduzione di anticorpi IgE allergene-specifici.

Clinica

I sintomi sono solitamente riconducibili a prurito e/o dolore in sede di aggressione. I segni cutanei sono molto variabili e spesso aspec-



FIGURA 6.
Varicella: eruzione vescicolo-papulosa del tronco.



FIGURA 7.
Particolare delle lesioni in cui è evidente la tipica ombellicatura centrale.

fici: lesioni eritematose, eritemato-papulose, pomfoidi, vescicolose, bollose, petecchiali, ulcerative, crostose e necrotiche (Figg. 8, 9). Questo ventaglio di possibili quadri clinici deriva dalla natura e dalla modalità di aggressione dell'artropode, dalla sede anatomica interessata e dalla reattività cutanea del soggetto colpito. Le lesioni, spesso multiple, si possono presentare raggruppate a intervalli irregolari. Se le lesioni sono numerose, o la reazione locale è particolarmente grave, possono manifestarsi febbre e malessere generale.

Diagnosi

Essenzialmente clinica. L'identificazione dell'artropode responsabile risulta spesso presuntiva.

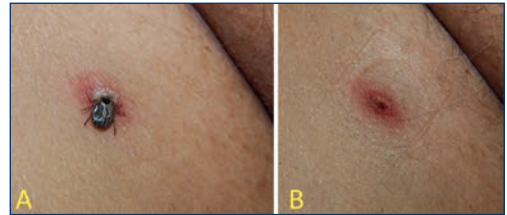


FIGURA 8.
Puntura di zecca a livello della coscia destra. A-B: aspetto prima e dopo la rimozione dell'artropode dalla cute.



FIGURA 9.
Puntura di ragno al braccio destro: aspetto ecchimotico/trombotico e tipico punto di inoculazione.

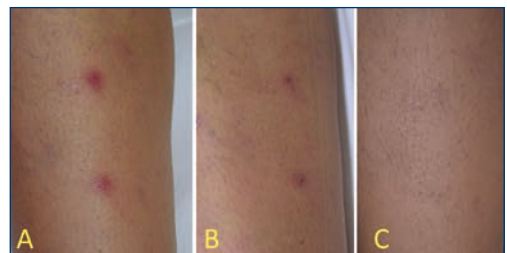


FIGURA 10.
Punture di artropode. A: lesioni eritemato-papulose della gamba. B: aspetto dopo 5 giorni di applicazione di una crema contenente corticosteroide/antisettico (clorchinaldolo). C: risoluzione dopo 10 giorni di terapia.

Complicanze

Le infezioni secondarie rappresentano una comune complicanza e possono manifestarsi sotto forma di impetigine, follicolite, cellulite e linfangite. Reazioni sistemiche quali shock anafilattico sono alquanto rare

e sono soprattutto dovute a punture di imenotteri (*Apidae* e *Vespidae*).

Terapia

Corticosteroidea e antisettica/antibiotica topica o sistemica a seconda del grado di reazione e di sovrainfezione (Fig. 10 A-C).

1.3 Dermatiti allergiche e irritative (atopica, irritativa e allergica da contatto)

Manuela Papini, Ada Russo

Definizione

La dermatite atopica (DA) e la dermatite da contatto irritativa (DIC) e allergica (DAC) rientrano nel gruppo delle “dermatiti eczematose”. L'elemento che accomuna queste patologie dal punto di vista clinico e istopatologico è la vescicola spongiosa.

Dermatite atopica

Epidemiologia

La DA è una malattia infiammatoria cutanea che rientra in un quadro clinico più complesso, definito “atopia”, che include manifestazioni cutanee, respiratorie, oculari, gastrointestinali. Le manifestazioni dell'atopia possono comparire in modo indipendente e in diverse età. L'incidenza della DA è massima nei primi due anni di vita; più raramente esordisce in età adolescenziale-adulta.

Eziopatogenesi e clinica

La patogenesi della DA include primariamente un difetto della barriera cutanea su base genetica, su cui intervengono fattori

ambientali come l'esposizione ad allergeni alimentari, inalanti, irritanti e alle infezioni. Il quadro clinico presenta aspetti diversi nelle varie età della vita (Fig. 1). La forma del lattante compare dopo il terzo mese di vita e si attenua verso i due anni. Le lesioni eritemato-vescicolari e crostose sono localizzate prevalentemente al centro del volto, con risparmio delle aree orificali; successivamente possono diffondersi a tronco e arti. Il bimbo è irrequieto, insonne e disappetente a causa dell'intenso prurito. La forma dell'infanzia (dopo i 2-3 anni di vita) si caratterizza per una minore intensità dell'eritema e dell'edema e localizzazione delle lesioni alle pieghe flessorie, all'area labiale, perioculare e retroauricolare. Il prurito è un sintomo costante e intenso. La forma dell'adolescente e dell'adulto si caratterizza per lesioni confinate alle pieghe e in sede periorificalia, sempre molto pruriginose. La cute è diffusamente secca e desquamante. L'esordio della DA è rara in età adulta; più spesso si tratta di recidive di forme insorte in età pediatrica^{1,2}.

Complicanze

La DA è frequentemente complicata da infezioni batteriche (specie da *Staph. aureus*), ma anche virali e fungine. La complicanza più temibile in caso di DA è l'infezione disseminata da *herpes simplex* (eruzione varicelliforme di Kaposi-Juliusberg).

**FIGURA 1.**

Dermatite atopica nelle varie età della vita: A: tipica localizzazione alle gote e agli arti nel neonato; B: cheilite e lesioni palpebrali in età infantile; C: chiazze nummulari ai glutei in soggetto di età scolare; D: ampie chiazze lichenificate alle pieghe antecubitali e al tronco in adulto.

Diagnosi

La diagnosi di DA è clinica e si basa sulla presenza di almeno tre criteri maggiori e tre criteri minori di Hanifin e Rajka (1980). I criteri maggiori comprendono: prurito, localizzazione e morfologia tipica delle lesioni, andamento cronico-ricidivante, storia personale e/o familiare di atopìa. I criteri minori sono: xerosi, segni cutanei minori (piega di Dennie-Morgan, cheilite secca, iperlinearità palmare, cheratosi pilare, pitiriasi alba), anomalie cutanee funzionali (pallore del volto, sudorazione parossistica, dermografismo bianco, intolleranza alla lana), anomalie oculari e perioculari (pigmentazione periorbitaria, blefarite, segno di Hertoghe), aumentata suscettibilità alle infezioni cutanee. Gli esami di laboratorio non contribuiscono

alla diagnosi di DA. La determinazione delle IgE totali e specifiche può essere utile per valutare l'eventuale coesistenza di allergie IgE-mediate, evento frequente, ma non obbligatorio nell'atopico.

Diagnosi differenziale

Deve essere posta con dermatite seborroica, psoriasi, dermatiti da contatto, scabbia, micosi cutanee.

Terapia

Il trattamento della DA deve essere finalizzato al controllo a lungo termine della dermatite e alla prevenzione delle riacutizzazioni. La principale strategia terapeutica è l'educazione dei pazienti e dei genitori sulla gestione della pelle. La cute deve essere deterisa correttamente. Il bagno in acqua tiepida

deve durare non più di 5 minuti e utilizzare detergenti non aggressivi. L'uso sistematico di idratanti-emollienti rappresenta la terapia di prima linea della DA. L'uso di emollienti migliora la funzione della barriera della cute, previene la xerosi, contrasta il prurito e riduce l'infiammazione. I corticosteroidi e gli inibitori della calcineurina topici sono utilizzati nelle fasi di acuzie e richiedono un'iniziale dose di attacco (anche più volte al giorno nelle forme gravi) e una successiva riduzione graduale che eviti l'effetto rebound e stabilizzi la malattia^{3,4}. I trattamenti anti-infiammatori e immunosoppressivi sistemici sono limitati ai casi più gravi. Gli antibiotici topici e/o sistemici devono essere utilizzati solo in presenza di concomitanti segni di infezione cutanea. Gli antistaminici possono essere utili per ridurre il prurito e favorire il sonno durante i periodi di acuzie. La fototerapia, la balneoterapia, l'utilizzo di probiotici orali possono essere utili nelle fasi di mantenimento. Numerosi nuovi farmaci topici, orali e iniettivi sono in fase di sviluppo. Il dupilumab (anticorpo anti-recettore IL-4/IL-13) è stato recentemente approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) per il trattamento dei pazienti adulti con DA moderata-grave⁵.

Dermatiti da contatto

Epidemiologia

Le dermatiti da contatto sono reazioni cutanee infiammatorie indotte dal contatto con agenti ambientali. Molto diffuse in ambito lavorativo (80-90% delle dermatosi professionali), colpiscono prevalentemente soggetti di età compresa tra i 30 e i 50 anni.

Eziopatogenesi e clinica

La dermatite da contatto è distinta in due forme dal punto di vista patogenetico e clinico: la forma irritativa (DIC) e la forma allergica (DAC). Il quadro clinico è molto variabile e dipende dalle modalità di contatto, dalle caratteristiche dell'agente causale e dalla patogenesi.

La DIC è la forma più comune di dermatite da contatto ed è causata dal contatto con agenti chimici, fisici o biologici che provocano un danno diretto, senza intervento dei meccanismi immunologici, nella sede esposta alla sostanza irritante. Clinicamente si distingue una forma acuta, conseguente a un singolo contatto o a più contatti di breve durata, caratterizzata da lesioni eritematovescicobollose, con cocciore/bruciore, e una forma cronica, conseguente a contatto prolungato o ripetuto, con xerosi, desquamazione, ipercheratosi e ragadi (Fig. 2). Nella DIC il danno cutaneo è localizzato nell'area del contatto e le lesioni tendono ad avere margini netti⁶.

La DAC è, invece, mediata da un meccanismo di ipersensibilità ritardata cellulo-mediato. Gli apteni sono captati e presentati ai linfociti T durante la prima fase di sensibilizzazione, inducendo la formazione di cellule T della memoria. La seconda fase inizia con una nuova esposizione all'aptene, seguita dall'attivazione dei linfociti di memoria e dalla comparsa delle lesioni cutanee eczematose nelle 24-48 ore successive. Le manifestazioni della DAC (Fig. 3) possono presentarsi in forma acuta, subacuta e cronica, anche se spesso le tre fasi tendono a sovrapporsi, soprattutto quando i contatti con l'allergene sono ripetuti. Nella forma acuta le lesioni più frequenti sono l'eritema, l'edema e la vescicolazione, che può esitare in ampie erosioni; nella forma subacuta prevalgono le lesioni squamocrostose, mentre le forme croniche sono caratterizzate principalmente da placche infiltrate, ipercheratosiche, con fissurazioni e ragadi. Tipico di tutte le forme è il prurito intenso. Le lesioni inizialmente sono limitate alla sede di contatto, ma tendono poi a estendersi anche ad altre aree. Nelle forme aerotrasmesse gli allergeni volatili colpiscono soprattutto le zone esposte (viso, collo, mani). Più raramente le lesioni possono avere localizzazioni peculiari, legate



FIGURA 2.

Dermatite irritativa da contatto acuta da contatto con linfa di pianta urticante (A) e cronica da uso reiterato di strumento da lavoro (B).



FIGURA 3.

Dermatite allergica da contatto: A: tipiche localizzazioni alle palpebre, al volto e al collo nella DAC da smalto per unghie; B: lesioni vescico-bollose acute dopo tatuaggio temporaneo con pigmento a base di henné e parafenilendiamina.

a particolari modalità di contatto (ad es. le lesioni al collo e alle palpebre tipiche della DAC da smalto per unghie) ⁷.

Complicanze

La complicità più frequente delle dermatiti da contatto è la sovrainfezione batterica. La DAC, in < 1% dei casi, può evolvere verso l'eritrodermia, che in genere si verifica a seguito della cronicizzazione del contatto con l'allergene o per l'utilizzo di terapie in-congrue.

Diagnosi

La diagnosi delle dermatiti da contatto si basa sull'obiettività e sull'anamnesi accurata circa i contatti con potenziali noxae irritanti e allergeni domestici e/o professionali. L'esecuzione dei patch test può chiarire ulteriormente la diagnosi. Il patch test deve essere eseguito dopo la risoluzione dell'evento acuto e la sospensione dell'eventuale terapia steroidea da almeno 3-4 settimane. Altri test, utili in casi specifici, sono gli open-patch-test, i foto-patch-test, il test d'uso e il test di arresto e ripresa (la dermatite migliora o scompare in seguito al trasferimento di postazione o mansione o all'allontanamento dall'ambiente lavorativo) ⁸.

Diagnosi differenziale

Si pone soprattutto tra le due forme, irritativa e allergica, anche se le due condizioni non si escludono a vicenda. Inoltre, a seconda della localizzazione e dell'andamento, si devono escludere psoriasi, dermatite seborroica, micosi, DA.

Terapia

Nelle dermatiti da contatto la prima misura da mettere in atto è l'allontanamento dell'agente causale e l'utilizzo di dispositivi di protezione (ad es. guanti, indumenti protettivi, creme barriera). Nella fase acuta si

utilizzano prevalentemente corticosteroidi topici; in caso di sovrainfezione può essere indicato anche il corticosteroide associato all'utilizzo di antisettici e/o antibiotici. Nelle forme croniche è consigliabile l'utilizzo di creme emollienti e idratanti volte al ripristino della barriera cutanea danneggiata, associate a corticosteroidi o inibitori della calcineurina. Gli antistaminici possono essere utili nel controllo del prurito, mentre solo in rari casi (ad es. nelle forme diffuse o eritrodermiche) è necessario l'utilizzo di corticosteroidi sistemici o di immunosoppressori ^{9 10}.

Bibliografia

- ¹ Silverberg NB. *A practical overview of pediatric atopic dermatitis part 1: epidemiology and pathogenesis*. *Cutis* 2016;97:267-71-
- ² Gupta D. *Atopic dermatitis: a common pediatric condition and its evolution in adulthood*. *Med Clin North Am* 2015;99:1269-85.
- ³ Mayba JN, Gooderham MJ. *Review of atopic dermatitis and topical therapies*. *J Cutan Med Surg* 2017;21:227-36.
- ⁴ Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, et al. *Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations*. *Pediatr Dermatol* 2013;30:199-206.
- ⁵ Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. *Efficacy and safety of systemic treatments for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.
- ⁶ Slodownik D, Lee A, Nixon R. *Irritant contact dermatitis: a review*. *Australas J Dermatol* 2008;49:1-9.
- ⁷ Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, et al. *Allergic contact dermatitis*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:141-52.
- ⁸ Usatine RP, Riojas M. *Diagnosis and management of contact dermatitis*. *Am Fam Physician* 2010;82:249-55.
- ⁹ Alexandroff AB, Johnston GA. *Medical management of contact dermatitis*. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:537-40.
- ¹⁰ Cohen DE, Heidary N. *Treatment of irritant and allergic contact dermatitis*. *Dermatol Ther* 2004;17:334-40.

2.1 Il problema dell'antibiotico-resistenza in terapia topica

Antonietta D'Antuono

Lo sviluppo e l'impiego degli antibiotici a partire dalla seconda metà del XX secolo ha rivoluzionato il trattamento e la prevenzione di malattie infettive e infezioni ritenute in passato incurabili. Tuttavia l'utilizzo esteso e spesso inappropriato di queste preziose molecole sia nell'uomo sia negli animali da allevamento ha comportato un aumento esponenziale del fenomeno della resistenza batterica agli antibiotici, situazione che sta mettendo seriamente a repentaglio la possibilità di un uso efficace di questi preziosi farmaci. La resistenza indotta dagli antibiotici è un fenomeno complesso che incide pesantemente sul contesto socio-sanitario: mancata eradicazione delle infezioni; aumento delle recidive; aumento degli effetti avversi alle terapie, aumento del costo sanitario e ultimo ma non ultimo diminuita fiducia nel medico curante.

I dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) collocano l'Italia al quarto posto in Europa per consumo di antibiotici e tra i Paesi a più elevato tasso di microrganismi resistenti ¹.

La capacità dei batteri di sviluppare la resistenza agli antibiotici rappresenta un meccanismo naturale di protezione messo in atto dagli agenti microbici per poter sopravvivere e riprodursi in un ambiente ostile, un meccanismo tuttavia che oggi è legato soprattutto alla pressione selettiva indotta

da un utilizzo inadeguato degli antibiotici ². Per questi motivi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ribadisce la necessità di una rete sinergica, che coordini a livello globale il monitoraggio e la condivisione dei dati sulle antibiotico-resistenze ³.

Il problema della resistenza agli antibiotici si pone non soltanto in relazione alle terapie sistemiche, ma anche nel caso di terapie antibiotiche topiche per la cura di infezioni cutanee.

È opportuno ricordare che le infezioni batteriche a livello cutaneo sono molto diffuse e, nella maggioranza dei casi, sono sostenute da batteri Gram-positivi.

Lo *Stafilococcus aureus* è, infatti, responsabile del 32-47% delle infezioni cutanee. Le infezioni batteriche cutanee da Gram-negativi sono meno diffuse, con una insorgenza più frequente in pazienti diabetici o immunodepressi o in ferite croniche e post-operatorie.

In teoria, l'uso di terapie topiche offre alcuni vantaggi rispetto a quelle sistemiche, come il rilascio di più elevate concentrazioni di principio attivo al sito di infezione e la riduzione della tossicità sistemica.

Tuttavia, recenti studi su ceppi di *S. aureus* hanno mostrato un tasso crescente di insorgenza di resistenze agli antibiotici topici più utilizzati, come neomicina, gentamicina, acido fusidico, muporocina e bacitracina ^{4,5}. Tali resistenze si sono verificate così frequentemente che gli autori raccomandano ulteriori restrizioni all'uso di questi antibiotici con l'obiettivo di ridurre il più possibile la progressione di questo fenomeno ⁶⁻¹⁰.

Entrando nello specifico di alcune molecole di esteso impiego nella pratica clinica,

la problematica delle resistenze batteriche emerge in tutta la sua significatività.

La mupirocina, ad esempio, è un antibiotico ad ampio spettro di azione, attivo contro gli stafilococchi (compresi ceppi di *S. aureus* meticillino-resistente, MRSA), la maggior parte degli streptococchi e alcuni Gram-negativi. Il farmaco agisce legandosi all'enzima batterico isoleucil-tRNA sintetasi. È stato evidenziato come un largo utilizzo di questo antibiotico elicitò l'insorgenza di un elevato tasso di resistenza di MRSA ¹¹.

Un'analoga situazione è stata riscontrata anche per l'acido fusidico, impiegato in molte preparazioni topiche per le infezioni cutanee superficiali e come profilassi del carriage nasale di *S. aureus*. Negli ultimi anni, la pratica routinaria dell'antibiogramma resa necessaria dall'osservato aumento di incidenza di ceppi di MRSA ha evidenziato la presenza di resistenza all'acido fusidico, soprattutto nei pazienti dermatologici ¹². Anche la gentamicina, comunemente utilizzata nel trattamento delle infezioni cutanee superficiali, è risultata correlata a un'importante emergenza di resistenze batteriche.

Una valutazione dei dati provenienti dall'*Antimicrobial Resistance Surveillance network* (ARS) raccolti da 105 ospedali dal 2010-2015, in cui sono stati analizzati 148.561 campioni di *S. aureus* isolati da pazienti con infezioni cutanee, ha riscontrato un'elevata resistenza batterica alla gentamicina, testimoniata dalla sensibilità al farmaco rilevata solo in 98 ceppi su 229 ¹³.

Alla luce di queste osservazioni, si consiglia pertanto un utilizzo di antibiotici topici solo per periodi limitati, con l'effettuazione di esami colturali per stabilire caso per caso la presenza di resistenze batteriche.

Proprio per dare una risposta all'aumento del fenomeno delle resistenze ai convenzionali antimicrobici, sono stati studiati nuovi agenti topici, come i cosiddetti "biocidi", utilizzati come disinfettanti e antisettici, con un ampio spettro di attività e target cellulari

multipli non specifici: clorexidina, triclosan, povidone-iodato, sodio ipoclorito, alcool, perossido di idrogeno. Queste sostanze possono essere utilizzate come alternativa agli antibiotici topici, anche se mancano prove di evidenza.

Tra gli antisettici topici, il clorchinaldolo, presente nella formulazione topica in crema associato a steroide, ha dimostrato un'elevata efficacia sia *in vitro* sia *in vivo* nel trattamento delle infezioni cutanee superficiali.

Questo antisettico è risultato particolarmente attivo contro i batteri Gram-positivi, soprattutto stafilococchi ed enterococchi. Il clorchinaldolo può quindi costituire un utile presidio come terapia topica delle infezioni cutanee o essere utilizzato in combinazione con antibiotici sistemici per potenziarne l'attività e limitare l'insorgenza di resistenze ¹⁴.

In conclusione, l'antibiotico-resistenza è un fenomeno che il clinico deve tenere particolarmente presente quando si trovi a dover trattare infezioni sia locali sia sistemiche. Il ricorso a soluzioni terapeutiche appropriate dotate della capacità di combattere efficacemente un'infezione riducendo la probabilità di insorgenza delle resistenze è una strada da seguire per scongiurare la comparsa di batteri insensibili a qualsiasi trattamento antimicrobico, situazione che riporterebbe il genere umano all'era pre-antibiotica, con tutte le sue drammatiche conseguenze.

Bibliografia

- ¹ ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Consultabile online: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4872/epdf> (ultimo accesso 9 novembre 2017).
- ² Zaman SB, Hussain MA, Nye R, et al. A review on antibiotic resistance : alarm bells are ringing. *Cureus* 2017;9:e1403.
- ³ Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization 2015.
- ⁴ Williamson DA, Carter GP, Howden BP. *Current*

and emerging topical antibacterials and antiseptic agents, action and resistance patterns. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-60.

- ⁵ Lam PL, Lee KKH, Wong RSM, et al. Recent advances on topical antimicrobials for skin and soft tissue infections and their safety concerns. Crit Rev Microbiol 2017 Apr 19:1-39.
- ⁶ Bessa GR, Quinto VP, Machado DC, et al. Staphylococcus aureus resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis. An Bras Dermatol 2016;91:604-10.
- ⁷ Sheldon AT Jr. Antiseptic "resistance": real or perceived threat? Clin Infect Dis 2005;40:1650-6.
- ⁸ Howden BP, Grayson ML. Dumb and dumber - the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis 2006;42:394-400.
- ⁹ Elston DM. Topical antibiotics in dermatology: emerging patterns of resistance. Dermatol Clin 2009;27:25-31.
- ¹⁰ Lomholt HB. Fusidic acid resistant Staphylococcus aureus and skin disease. Acta Derm Venereol 2010;90:4.
- ¹¹ Peterson LR, Samia NI, Skinner AM, et al. Antimicrobial Stewardship Lessons From Mupirocin Use and Resistance in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. Open Forum Infect Dis 2017;4:ofx093.
- ¹² Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus in dermatology patients. Br J Dermatol 2003;148:1018-20.
- ¹³ Walter J, Noll I, Feig M, et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among Staphylococcus aureus isolates from non-invasive samples and inpatient settings, and changes in the coresistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. BMC Infectious Diseases 2017;17:169.
- ¹⁴ Bortolin M, Bidossi A, De Vecchi E, et al. In vitro antimicrobial activity of chlorquinaldol against microorganisms responsible for skin and soft tissue infections: comparative evaluation with gentamicin and fusidic acid frontiers. Front Microbiol 2017;8:1039.

2.2 Il ruolo degli antisettici

Roberta Calcaterra

Gli antisettici sono sostanze in grado di distruggere i microrganismi presenti sulla superficie cutanea o di arrestarne la moltiplicazione.

La loro azione è poco selettiva e si esplica in genere oltre che sui patogeni anche sui saprofiti della cute.

Gli antisettici per uso topico sono numerosi, tra i più utilizzati vi è la clorexidina che rappresenta, attualmente, la sostanza più impiegata in dermatologia: chimicamente è un bis-biguanide (acetato, idrocloruro, gluconato) di sintesi, attivo su Gram-positivi, Gram-negativi e miceti. La clorexidina ha un'azione soprattutto battericida, mediante la capacità di agire aumentando in maniera

significativa la permeabilità della membrana cellulare batterica, alterandone così la struttura e provocando in questo modo la morte del microrganismo. Viene utilizzata in soluzione acquosa allo 0,02-0,055% da sola oppure associata a benzalconio cloruro, ad acetato, a cetrimide, ecc.

Il fenolo e i suoi derivati (timololo, resorcinolo, esaclorofene, triclosan), in concentrazioni variabili, sono abitualmente poco usati come antisettici della cute e delle mucose, ma talvolta trovano impiego come antipruriginosi (fenolo in soluzione acquosa all'1-5%).

Gli alcoli (etilico e isopropilico) hanno un'attività battericida solo se utilizzati in concentrazione adeguata (almeno 70%).

I derivati chinolonici hanno una spiccata azione battericida e fungicida; i più usati sono il cliochinolo e il clorchinaldolo.

I composti alogenati (iodio e derivati) a basse concentrazioni sono usati come antisettici in soluzioni alcoliche o acquose e in creme, soprattutto come polivinilpirrolidone iodico (iodiopovidone), complesso sintetico di iodio e polivinilpirrolidone con 9-12% di iodio disponibile. Il cloro, sotto forma di ipoclorito di sodio, di clorammina, di amuchina in soluzione acquosa a varie concentrazioni, può essere utilizzato per la sua azione antisettica e deodorante in alcune condizioni dermatologiche.

Tra gli ossidanti il permanganato di potassio può essere usato come antisettico e deodorante in soluzione acquosa 0,5-1:1000 per lesioni cutanee e fino a 1:5000-8000 per lesioni mucose; esso causa una pigmentazione bruna della cute, delle unghie e della biancheria. Il perossido di idrogeno (acqua ossigenata) è usato all'1-3% in soluzione acquosa o in crema come blando antisettico ed emostatico nel trattamento di ulcere infette, anche se può decolorare i peli e i tessuti.

L'acido bórico in soluzione acquosa al 3% è un antisettico debole con effetto anti-infiammatorio e può essere consigliato soprattutto in tal senso per impacco in soggetti con cute delicata e irritabile su piccole superfici, onde evitare fenomeni tossici da assorbimento.

Il nitrato d'argento in soluzione acquosa all'1-2% applicato per impacco o toccatura esercita una notevole azione antisettica, ma presenta l'inconveniente di causare una pigmentazione bruno-nerastra molto persistente: esso tuttora può essere impiegato allo stato puro sotto forma di matita o cannello per ottenere un effetto caustico su lesioni ipertrofiche o vegetanti ma, soprattutto, per arrestare il tessuto di granulazione in eccesso a livello di ulcere distrofiche o traumatiche.

I possibili effetti collaterali conosciuti per alcuni antisettici possono essere:

- *locali*: essenzialmente irritazione, causticazione (derivati dell'ammonio quaternario), dermatite da contatto (examidina), fotosensibilizzazione (eosina, fluoresceina), rallentamento della cicatrizzazione (agenti ossidanti), modificazione della flora microbica residente;
- *sistemici*: sono stati osservati in seguito ad applicazioni ripetute su superfici estese, in particolare nel lattante, gravi effetti a carico del sistema nervoso e dell'apparato digerente con l'esaclorofene; convulsioni e paralisi del diaframma con derivati dell'ammonio quaternario; metemoglobina con le carbanilidi; acidosi metabolica e insufficienza renale con lo iodio; shock anafilattico da cloressidina e argiria dopo l'uso prolungato di derivati argentici.

È opportuno, per la breve durata d'azione che li contraddistingue, prescrivere l'applicazione ripetuta più volte al giorno; non associare più antisettici tra loro in quanto si può correre il rischio di inattivazione o di formazione di composti nocivi; risciacquare, trascorso il tempo di contatto sufficiente, la parte dove si sono applicati antisettici potenzialmente irritanti, particolarmente nel bambino, nel quale si devono evitare preparati contenenti eccipienti alcolici; evitare in generale l'uso dei coloranti sulle zone esposte per il possibile rischio di fotosensibilizzazione.

Bibliografia

- ¹ Williamson DA, Carter GP, Howden BP. *Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns*. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-60.
- ² Cooke J. *When antibiotics can be avoided in skin inflammation and bacterial colonization: a review of topical treatments*. Curr Opin Infect Dis 2014;27:125-9.
- ³ Lachapelle JM. *A comparison of the irritant and allergic properties of antiseptics*. Eur J Dermatol 2014;24:3-9.

2.3 Attualità del clorchinaldolo

Roberta Calcaterra

Tra gli antisettici topici, il clorchinaldolo (disponibile in commercio in associazione topica con corticosteroidi) si distingue all'interno di questa classe, in quanto di attuale interesse nel trattamento delle dermatiti infette.

Il clorchinaldolo (5,7 dicloro-8-idrossichinaldina) è una polvere gialla, non idrosolubile che fa parte chimicamente di un gruppo di derivati della chinolina.

È impiegato, singolarmente o in associazione con il diflucortolone valerato, come preparato topico per il trattamento delle infezioni cutanee di varia natura¹⁻³.

In passato numerosi studi, sia *in vitro* che *in vivo*, hanno dimostrato l'efficacia del clorchinaldolo contro un'ampia varietà di specie batteriche e fungine e per tale motivo da tempo è impiegato con successo nel trattamento topico di diverse patologie cutanee infiammatorie con sovrapposizione microbica³⁻¹¹.

Il clorchinaldolo è quindi un antisettico locale sintetico efficace sui batteri Gram-positivi (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*) e Gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella spp*, *Escherichia coli*), nonché su alcuni protozoi (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Lambia intestinalis*). Risulta inoltre efficace sugli ascomiceti del genere *Aspergillus spp* e *Penicillium spp*, sui lieviti, come la *Candida albicans*, e sui dermatofiti (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*)³⁻¹¹.

Un ampio ed esaustivo lavoro di valutazione dell'attività antimicrobica del clorchinaldolo, comparandolo con l'acido fusidico e la gentamicina, due antimicrobici altamente impiegati in dermatologia, è stato recente-

mente pubblicato; i risultati di questo studio hanno evidenziato che il clorchinaldolo, grazie al suo ampio spettro di azione e all'assenza di resistenza sviluppata contro la molecola da parte dei microrganismi, rappresenta una valida e razionale alternativa al trattamento delle patologie cutanee con sovrapposizione batterica¹².

Il meccanismo di azione del clorchinaldolo è sicuramente facilitato dalla caratteristica lipofilia che lo contraddistingue, proprietà che lo rende in grado di penetrare attraverso la membrana cellulare dei diversi microrganismi e svolgere la sua azione antimicrobica mediante la chelazione degli ioni metallici^{13 14}.

Gli ioni metallici rappresentano degli elementi essenziali per il corretto svolgimento di numerosi processi biologici e la loro biodisponibilità a livello cellulare, ivi comprese sia le cellule procariote che eucariote, è un requisito essenziale per il mantenimento delle funzioni cellulari.

L'impiego topico del clorchinaldolo trova anche un importante razionale legato alla minor farmaco-resistenza evidenziata dalla molecola rispetto ad altre molecole antibiotiche topiche, quali l'acido fusidico e la gentamicina.

Inoltre si è dimostrato avere un'azione battericida nei confronti dei *Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE), batteri che sostengono infezioni di difficile trattamento perché resistenti alle tradizionali molecole impiegate¹².

Il clorchinaldolo, infine, ha dimostrato un'azione battericida nei confronti dell'*Enterococcus faecalis* e dello *Streptococcus pyogenes*, microrganismi che notoriamente presentano una resistenza intrinseca all'azione della gentamicina e una scarsa risposta all'acido fusidico¹².

Il clorchinaldolo, quindi, grazie al suo ampio spettro di azione, alla sua ridotta resistenza antimicrobica, alla sua modalità di azione battericida, rappresenta una valida alterna-

tiva per il trattamento delle infezioni a carico della cute.

Bibliografia

- ⁴ Maeder E, Schindelery C, Macalor V, et al. *A comparative multicentre trial of halometasone/triclosan cream and diflucortolone valerate/chlorquinaldol cream in the treatment of acute dermatomycoses.* J Int Med Res 1983;11(S1):48-51.
- ⁵ Corrhons I, Dutilh B, Bebear C. *In vitro activity of an antiseptic, chlorquinaldol, against Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis.* Pathol Biol 1991;39:136-9.
- ⁶ Littman ML. *Antimycotic effect of chlorquinaldol.* Trans NY Acad Sci 1995;18:161-74.
- ⁷ Gianni C. *Clorchinaldolo con diflucortolone valerato nelle dermatiti infiammatorie sovrainfette: uso di un antisettico locale nell'era dell'antibiotico-resistenza.* G Ital Dermatol Venereol 2017;152 (Suppl 2):1-7.
- ⁸ Robinson HM, Hollander MB. *Topical use of chlorquinaldol.* J Invest Dermatol 1956;26:143-6.
- ⁹ Mann PH, Fratta I, Sigg EB. *Susceptibility testing of 200 strains of Staphylococcus aureus to chlorquinaldol.* Antibiot Chemiother 1960;10:771.
- ¹⁰ Regos J, Zak O, Solf R, et al. *Antimicrobial spectrum of triclosan, a broad-spectrum antimicrobial agent for topical application. II. Comparison with some other antimicrobial agents.* Dermatologica 1979;158:72-9.
- ¹¹ Meyer-Rohn J, Puschmann M. *In vitro demonstration of the antibacterial and antimycotic efficacy of a preparation containing nystatin and chlorquinaldol compared with similar antimicrobial agents.* Mykosen 1980;23:320-4.
- ¹² Kolev KK, Vurbanova S, Chervenkov S, et al. *Antibacterial activity of chlorquinaldol ester and 2-styryl-substituted derivatives.* Vet Med Nauki 1987;24:81-7.
- ¹³ Hoppe G. *Diflucortolone valerate. Asian experience.* Drugs 1988;36(S5):24-33.
- ¹⁴ Sikorski R, Hencner Z, Glinski Z, et al. *Microbiological evaluation of effectiveness of gynalgina in the treatment of vaginitis.* Wiad Lek 1992;45:263-9.
- ¹⁵ Zlatkov V, Shopova E, Marinova B, et al. *The therapeutic potentials of the vaginal antimicrobial preparation Chlorchinaldin.* Akush Ginekol 1996;35:49-50.
- ¹⁶ Bortolin M, Bidossi A, De Vecchi E, et al. *In vitro antimicrobial activity of chlorquinaldol against microorganisms responsible for skin and soft tissue infections: comparative evaluation with gentamicin and fusidic acid.* Front Microbiol 2017;8:1039.