

# Trattamento topico dell'eczema e delle sue più comuni complicanze infettive

Claudia Gianni

Responsabile Ambulatorio Micologia e Parassitologia Dermatologica, Centro Diagnostico Italiano, Milano

## Introduzione

Con il termine *eczema* si identifica una condizione patologica della pelle molto comune, inizialmente caratterizzata da eritema, desquamazione e prurito cui possono seguire complicanze, in particolare sovrapposizione infettiva batterica e/o fungina. L'eczema può variare da lieve, moderato a grave e sono numerose le cause che possono scatenare la sua insorgenza e conseguentemente diverse sono anche le possibili terapie per curarlo.

L'eziopatogenesi dell'eczema è a oggi ancora sconosciuta, ma imputabile a una combinazione di fattori genetici associati a fattori scatenanti ambientali. Infatti i discendenti di individui con dermatite atopica (DA) o affetti da allergie cutanee come le dermatiti allergiche da contatto (DAC) è più probabile che sviluppino lo stesso problema nel corso della vita.

In tutti i casi però il ruolo chiave nella patogenesi dell'eczema è dato da un difetto della barriera cutanea<sup>1,2</sup>. Lo strato corneo (SC) è lo strato più esterno dell'epidermide, di cui rappresenta i 3/4 dello spessore complessivo ed è il costituente principale di tale barriera. Viene ben rappresentato dall'immagine di un muro di mattoni: i mattoni simboleggiano i corneociti (cheratinociti maturi) disposti in 20-30 filiere, l'armatura i desmosomi, e la malta i lipidi lamellari idrofobici<sup>3</sup>.

**Qualunque alterazione dello strato corneo porta ad un deficit funzionale della barriera cutanea, indispensabile per l'instaurarsi dell'eczema.**

Le principali funzioni della barriera cutanea sono infatti di protezione e di difesa, in particolare riguardo alla regolazione della perdita d'acqua transepidermica, all'a-

zione degli agenti fisico-chimici esterni e all'aggressione da parte di microrganismi. Si può valutare oggettivamente l'integrità della barriera cutanea mediante misurazione della TEWL (*transepidermal water loss*), ossia la quantità di acqua che attraversa l'epidermide e viene rilasciata in superficie. Una barriera cutanea integra blocca la fuoriuscita di acqua e ioni e si associa a bassi valori di TEWL (0-15 g/m<sup>2</sup>/h). Alti valori di TEWL indicano invece una maggior perdita di liquidi, e dunque un minor potere protettivo della barriera cutanea, come nel caso di eczemi causati da esposizione a fattori chimici o fisici (dermatite irritativa da contatto, DIC) o eczemi dovuti a processi patologici (DA o DAC)<sup>4</sup>.

Lo strato corneo è un organo in continua evoluzione: i corneociti vengono progressivamente eliminati in superficie mediante il processo di desquamazione e sostituiti da cellule nuove. Il processo di desquamazione è il risultato di un preciso equilibrio tra proliferazione delle cellule basali e perdita dei corneociti in superficie in modo che vengano mantenuti costanti spessore e integrità funzionale della barriera<sup>5</sup>. La regolazione di questo complesso meccanismo avviene anche grazie all'azione di proteasi che distruggendo i desmosomi consentono ai corneociti di desquamare e inibitori di proteasi prodotti dai cheratinociti stessi e riversati nello spazio extracellulare<sup>6</sup>. Oltre alla protezione fisica garantita dal "muro di mattoni", l'integrità della barriera cutanea è mantenuta anche da fattori chimici (come il pH acido) e attività del sistema immunitario. Il pH viene stabilizzato sui valori di 5,4-5,9, con un importante effetto antimicrobico, grazie alla presenza di fattori esogeni [metaboliti microbici, FFAs (*free fatty acids*)] di origine pilo-sebacea, amminoacidi e acido lat-

tico derivati dalle ghiandole eccrine), ma soprattutto endogeni (sottoprodotti della cheratinizzazione, FFAs originati dall'idrolisi dei fosfolipidi per opera della fosfolipasi A2)<sup>7,8</sup>. Inoltre, a ulteriore difesa, partecipano elementi del sistema immunitario pronti ad attivarsi in caso di necessità. Per l'immunità innata si annoverano lipidi, acidi, enzimi idrolitici e peptidi antimicrobici (-defensina2 e LL-37, peptide carbossiterminale della catelicidina), e fattori cellulari come i macrofagi; per l'immunità adattativa invece elementi umorali (anticorpi) e cellulari (linfociti T) attivati dal riconoscimento di specifici antigeni esogeni<sup>9</sup>.

**Tutti i tipi di eczema (Tab. I) hanno perciò come comune denominatore eziopatogenetico un'alterazione dell'integrità della barriera cutanea che si estrinseca clinicamente con eritema e desquamazione e soggettivamente con prurito. Quindi solo un'accurata anamnesi ed eventualmente i test allergologici sono in grado di stabilire il tipo di eczema e aiutare così l'impostazione terapeutica successiva.**

## Dermatite atopica

La DA, chiamata anche eczema atopico, è una comune malattia infiammatoria cronica

**TABELLA I.**  
*Tipi di eczema.*

Dermatite atopica (DA)
Dermatite irritativa da contatto (DIC)
Dermatite allergica da contatto (DAC)
Eczema disidrosico
Eczema nummulare

e ricorrente della pelle che colpisce in tutto il mondo il 15-20% dei bambini<sup>10</sup> e persiste in forma grave negli adulti nell'1-3%<sup>11-13</sup>. È caratterizzata da un andamento di riacutizzazioni di lesioni eczematose pruriginose su cute già diffusamente xerotica. La DA inizia di solito nella prima infanzia, circa l'85% dei pazienti ha un esordio prima dei 5 anni, e può precedere lo sviluppo di altre condizioni allergiche che si manifesteranno in adolescenza o in età adulta come asma e rinocongiuntivite. Il 70% dei pazienti con esordio della malattia durante l'infanzia ha però una remissione spontanea dei fenomeni acuti ricorrenti prima dell'adolescenza<sup>11 14 15</sup>. Nella maggior parte di questi pazienti perdura però nel corso della vita una cute tendenzialmente xerotica. Si tratta di soggetti che lamentano spesso cute secca e prurito diffuso e sono più predisposti all'eczema rispetto alla popolazione normale. Infatti proprio negli ultimi anni è stato dimostrato che l'alterazione dello strato corneo e il conseguente deficit funzionale della barriera cutanea presente nei pazienti con DA è legato a un difetto genetico almeno in parte dovuto a una mutazione del gene responsabile della formazione di filaggrina (FLG)<sup>15 16</sup>, una proteina importantissima, prodotta dai cheratinociti, indispensabile al mantenimento di una barriera cutanea integra<sup>17</sup>. Pertanto, i pazienti con "cute atopica", ossia con carenza di espressione di FLG, presentano ridotta idratazione dello strato corneo (xerosi diffusa), aumentato TEWL (perdita di acqua transdermica) e pH più elevato rispetto agli individui non atopici (sovrinfezioni ripetute)<sup>18</sup>. Tale mutazione è inoltre associata a un aumentato rischio di asma, allergie ed elevati livelli serici di IgE<sup>19-21</sup>. Infine è importante considerare che i pazienti con DA o che hanno sofferto di DA, a causa dei difetti genetici di barriera, possono soffrire di concomitanti (multiple) allergie da contatto e questa può essere una ragione per cui la "cute atopica" si trasforma in una malattia ancora più difficile da gestire. Per questo è molto utile, nell'inquadramento clinico completo dei pazienti atopici, eseguire tutti i test allergologici in modo da svelare eventuali concomitanti polisensibilizzazioni<sup>22</sup>.

## Dermatite da contatto

La dermatite da contatto (DC) si manifesta quando la cute viene esposta a sostanze

irritanti o ad allergeni, pertanto si distingue in dermatite irritativa da contatto (DIC) e dermatite allergica da contatto (DAC). La DC compare più frequentemente alle mani o su altre parti del corpo esposte e i sintomi includono sempre prurito, eritema e desquamazione, talvolta associati a edema, vescicolazione e squamocroste nelle fasi più acute.

### Per distinguere una DIC da una DAC è fondamentale l'anamnesi personale e lavorativa del paziente e l'esecuzione dei test allergologici.

La DIC rappresenta l'80% di tutti i casi di dermatite da contatto<sup>23</sup>. Si tratta di una reazione infiammatoria aspecifica verso sostanze che vengono a contatto con la cute, ma senza attivazione del sistema immunitario. Nel caso si sospetti una DIC il paziente racconterà di essere venuto a contatto accidentale o ripetuto con una o più sostanze irritanti. Le sostanze irritanti più comuni che causano DIC includono: solventi, prodotti chimici industriali, detersivi aggressivi, vapore, vernici, candeggina, lana, alimenti acidi (agrumi, pomodori freschi, ecc), alcoli, urina o saliva (dermatite da pannolino e da ciuccio o da leccamento). Se non trattata, la DIC può sovrinfettarsi facilmente, soprattutto in caso si sviluppi in aree facilmente contaminate ed occluse come l'area del pannolino<sup>24</sup>.

La DAC è una reazione da ipersensibilità di tipo IV cellulomediata e, perché si verifichi, necessita di due fasi:

- 1) fase di sensibilizzazione in cui l'allergene, venuto a contatto con la cute, è trattenuto dalle cellule di Langerhans (cellule epidermiche dendritiche) che migrano ai linfonodi regionali dove processano l'Ag e lo presentano alle cellule T. Il processo può essere breve (6-10 giorni per sensibilizzanti potenti come l'edera velenosa) o prolungato (anni per sensibilizzanti deboli come filtri solari, profumi e glucocorticoidi);
- 2) reazione allergica che si scatena dopo un nuovo contatto con l'antigene. Le cellule T sensibilizzate nella prima fase, tornano all'epidermide e si attivano a ogni nuova riesposizione all'allergene, liberando citochine e reclutando cellule infiammatorie.

Nel caso si sospetti una DAC si osserverà l'eczema localizzato prevalentemente nel punto di contatto della sostanza sospetta con la cute (ad es. bottoni metallici, bigiotteria, monete nel caso del nichel) ed è di grande aiuto l'anamnesi del paziente per l'esecuzione eventualmente di test allergologici mirati (ad es. serie metalli o tessuti o "use" test nel quale l'agente sospetto viene applicato lontano dall'area primitiva della dermatite, in genere sulla superficie flessoria dell'avambraccio)<sup>25</sup>.

Una forma di DAC particolare è la **dermatite da contatto da proteine**. Si tratta di una dermatite cronica o ricorrente che coinvolge più frequentemente i polpastrelli. Il contatto della pelle con le proteine incriminate (frutta, verdura, spezie, piante, proteine animali, cereali ed enzimi) può provocare riacutizzazioni caratterizzate da lesioni orticarioidi o vescicolari entro pochi minuti dal contatto. I pazienti lamentano di bruciore più che prurito e la manifestazione ha una durata che varia dai 30 minuti alle 3 ore. Con l'esposizione ripetuta, si può sviluppare eczema. Gli operatori alimentari, i cuochi, i ristoratori e le casalinghe sono le categorie maggiormente a rischio. Si tratta di una reazione di ipersensibilità di tipo I mediata da IgE allergene-specifiche in soggetti sensibilizzati. Il test diagnostico per la diagnosi si effettua mediante puntura della pelle con materiale fresco sospetto. Le reazioni compaiono entro 20 minuti<sup>26 27</sup>.

L'esposizione ad agenti irritanti che danneggiano la funzione barriera della cute (acqua, occlusione sotto il guanto, detersivi, solventi, acidi, basi) facilita la penetrazione degli allergeni e lo sviluppo della reazione allergica. Cosicché, soprattutto nelle malattie professionali, a una DIC, con il tempo, può sovrapporsi e coesistere una DAC.

Il trattamento della DC si basa sull'uso di creme barriera, corticosteroidi topici eventualmente associati a antisettici o antimicotici in caso di sovrapposizioni batteriche e/o fungine e allontanamento dalle cause<sup>28</sup>.

## Eczema disidrosico

Un caso particolare è l'eczema disidrosico che si manifesta più frequentemente nei giovani e negli adulti, determinato da una forma di dermatite, che si caratterizza per la formazione di vescico-bolle, localizzate a mani e piedi, spesso in filiera sul lato delle

dità. L'andamento è tipicamente stagionale (primavera e autunno) e le lesioni, all'insorgenza, sono particolarmente pruriginose<sup>29</sup>. In associazione alla terapia steroidea locale, l'eczema disidrosico può beneficiare dell'esposizione a medie e alte dosi di radiazioni ultraviolette A1 (UVA1). L'induzione dell'apoptosi delle cellule T da parte dei raggi UVA1, come il meccanismo di base della terapia, è proporzionale alla dose di radiazioni e nei casi lievi o per la terapia di mantenimento anche basse dosi di radiazioni risultano efficaci nel trattamento<sup>30</sup>.

## Eczema nummulare

Detto anche eczema discoide, è più frequente nelle persone anziane e interessa soprattutto gli arti dove la produzione di film idrolipidico protettivo risulta più scarsa. Le lesioni eritemato desquamative anulate tendono a risolvere nell'area centrale e presentare bordi più rilevati, talvolta con vescicole sierogementi. Le lesioni, se trascurate, possono confluire in vaste aree. Questo tipo di eczema tende a presentarsi più frequentemente di inverno alle gambe e avambracci e a essere molto pruriginoso. Si possono così osservare importanti segni da grattamento e conseguenti possibili sovrinfezioni. Se ricorrente agli arti inferiori può essere utile una valutazione angiologica per possibili deficit circolatori i quali sarebbero responsabili di stasi venosa, ipossia e conseguente sofferenza cutanea (eczema).

Il trattamento, nelle fasi acute, si avvale dell'uso di steroidi topici soli o associati ad antisettici/antibiotici per evitare la sovrinfessione delle aree di grattamento, che nei pazienti anziani possono complicarsi in ulcere di difficile trattamento, soprattutto se diabetici. Successivamente l'utilizzo costante di creme emollienti è indispensabile per il mantenimento di una barriera cutanea il più possibile integra.

## Trattamento topico dell'eczema e casistica clinica

I pazienti con eczema presentano dunque una barriera cutanea difettosa geneticamente o non integra e ciò rende la pelle ancora più sensibile a irritanti, allergeni e microrganismi. Una barriera cutanea danneggiata rende anche più difficile per la pelle trattenere acqua e ciò è causa di

secchezza cronica, prurito e riacutizzazioni frequenti degli episodi dell'eczema stesso.

Il primo approccio nel trattamento degli eczemi è evitare i fattori in grado di scatenare le riacutizzazioni. Sebbene tali fattori possano variare da soggetto a soggetto, i più comuni includono:

- eccessiva xerosi, evitabile con abolizione di lavaggi frequenti e costante idratazione subito dopo il lavaggio in quanto i prodotti idratanti aiutano a proteggere lo strato corneo e a ripristinare la barriera cutanea;
- esposizione a fattori atmosferici: vento, scarsa umidità;
- contatto diretto con sostanze irritanti compresi inadeguati prodotti a uso quotidiano (saponi, detersivo per piatti e bucato, shampoo, bagnoschiuma, creme inadeguate, profumi, detersivi per superfici e disinfettanti, tessuti ruvidi);
- shock termico: le temperature troppo calde/fredde;
- sudorazione eccessiva a causa delle componenti acide e saline del sudore;
- sovrinfessione da parte di batteri e miceti;
- eccessiva esposizione ad allergeni ambientali come pollini, acari della polvere, peli di animali domestici e muffe;
- lo stress emotivo o fisico per alterata risposta del sistema immunitario.

Quando l'uso di emollienti e le attenzioni suggerite non sono sufficienti a controllare le manifestazioni cliniche è necessario, in aggiunta a queste, impostare un trattamento farmacologico di supporto. A seconda della gravità dei sintomi e dall'estensione delle lesioni cutanee, gli eczemi possono così essere trattati con: farmaci topici, fototerapia, antistaminici per os, farmaci immunosoppressori sistemici e farmaci biologici ad azione selettiva sul sistema immunitario.

Per questo studio, che ha avuto lo scopo di confermare l'efficacia e la tollerabilità di preparazioni topiche note, sono stati reclutati 85 pazienti, 50 con DA lieve o moderata e lesioni circoscritte, 15 eczemi nummulari da stasi dell'anziano e 20 DIC da pannolino con sovrapposizione candidosica nell'anziano incontinenti, tutti trattati unicamente con terapia topica steroidea o combinata con antisettici o antimicotici.

Tra i farmaci topici più frequentemente utilizzati nel trattamento dell'eczema, troviamo infatti i corticosteroidi locali in varie formulazioni, talvolta associati ad antibiotici, antisettici e antimicotici locali.

Lo steroide locale non associato ad altri farmaci viene preferito quando le lesioni clinicamente non presentano sovrinfezioni. Nella scelta dello steroide locale si tende a preferire molecole che offrano rapida efficacia, ma ridotti effetti collaterali locali e/o sistemici. Spesso inoltre è importante che sia specificata l'indicazione pediatrica che consenta l'utilizzo nei bambini e nei neonati, il cui rapporto superficie-volume causa una percentuale maggiore di assorbimento dei principi attivi applicati sulla pelle ed effetti collaterali sistemici più frequenti (in particolare la riduzione dei livelli sierici di cortisolo attraverso la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene)<sup>31</sup>. Il metilprednisolone aceponato (MPA) 0,1%, noto corticosteroide di quarta generazione, rispetta tutte le caratteristiche suddette e per questo si è scelto di utilizzarlo nello studio. L'ampia gamma di formulazioni di MPA (0,1%) disponibili (crema, crema idrofoba, unguento, soluzione, emulsione) e il vantaggio della monosomministrazione quotidiana rispetto alla doppia applicazione necessaria per altri corticosteroidi topici, consente inoltre di personalizzare il trattamento per il singolo paziente migliorandone così la compliance<sup>32</sup>.

In associazione alla terapia emolliente è stato utilizzato il metilprednisolone aceponato 0,1% nelle formulazioni di crema, crema idrofoba o unguento in monosomministrazione alla sera per un periodo variabile dai 5 giorni alle 3 settimane in 28 pazienti con DA lieve o moderata e lesioni eczematose circoscritte, di età compresa tra i 4 mesi e i 43 anni (19 femmine e 9 maschi). In nessun caso si sono manifestate reazioni di intolleranza locale, nella totalità dei pazienti trattati si è osservato miglioramento del quadro clinico a fine trattamento e nell'82% risoluzione dell'episodio acuto. Inoltre in 12 pazienti adolescenti e adulti (14-43 anni), noti per frequenti e resistenti recidive soprattutto ai cavi poplitei e antecubitali nella stagione fredda, si è impostato un regime terapeutico di mantenimento, già avvalorato da altri recenti studi<sup>33</sup>, con applicazione di MPA (0,1%) crema idrofoba due sere alla settimana nei

FIGURA 1A.

Paziente di 82 anni, presenta da anni cute diffusamente xerotica e prurito diffuso. Da qualche settimana eritema e fine desquamazione alla faccia volare degli avambracci.



FIGURA 1B.

Dopo trattamento con metilprednisolone aceponato 0,1% crema idrofoba tutte le sere per 10 giorni e poi a sere alterne per 10 giorni associato ad emolliente.



3 mesi invernali con ottimo controllo delle recrudescenze. In particolare, quest'ultimo gruppo di pazienti, riferiva nel corso dello studio, buon riposo notturno spesso precedentemente disturbato dal prurito e conseguente miglioramento dell'umore e della vita relazionale. Infatti uno dei sintomi più invalidanti riferito dai soggetti atopici è il prurito. Molti pazienti accusano un prurito lieve o moderato, ma in alcuni casi il prurito può diventare insopportabile e condizionare l'intera vita relazionale fino a causare veri stati di depressione ed ansia. Secondo recenti risultati di sondaggi riportati dalla *National Eczema Association*, più del 30% degli adulti con DA riferisce di avere una diagnosi di depressione e/o ansia<sup>34-35</sup>. Lo schema terapeutico di mantenimento adottato ha inoltre evitato l'uso protratto di farmaci antistaminici per os, di cui spesso questi pazienti necessitano.

Il MPA (0,1%) crema o crema idrofoba è stato utilizzato in monosomministrazione alla sera (tutte le sere per 10 sere seguito a sere alterne per altre 10 sere), associato a emollienti, anche in 9 dei 15 pazienti di età compresa tra i 72 e 89 anni che lamentavano cute secca, prurito diffuso e comparsa di lesioni eritemato desquamative localizzate soprattutto agli arti senza segni di evidente grattamento. In tutti e 9 i pazienti si è riscontrato beneficio nel trattamento con risoluzione del quadro clinico. (Fig. 1a-b). A distanza di 4 mesi, 4 pazienti hanno ripetuto lo schema terapeutico per recidiva. All'anamnesi questi ultimi riferivano di non aver utilizzato con regolarità gli emollienti prescritti.

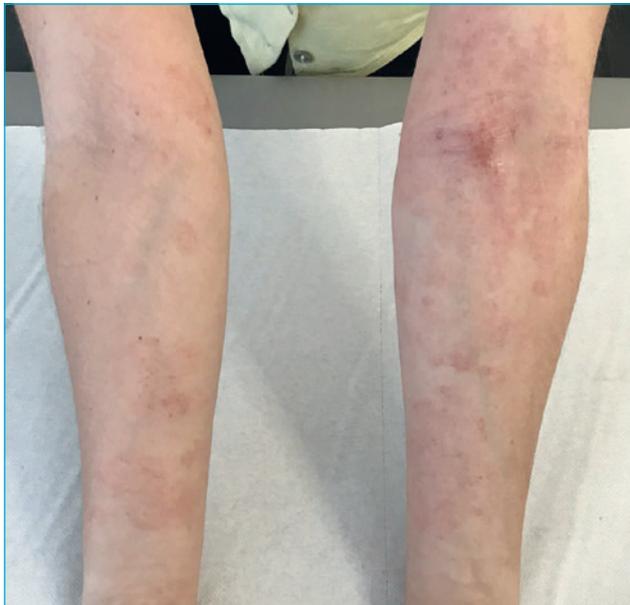
Nel caso invece siano presenti lesioni da

grattamento, poiché spesso sono soggette a sovrinfezioni batteriche, vengono scelte formulazioni combinate topiche che associano steroidi ad antibiotici o antisettici. Nello studio sono stati trattati 22 pazienti con DA lieve o moderata circoscritta con segni da grattamento o presenza di squamo croste (14 femmine e 8 maschi di età compresa tra i 18 mesi e i 37 anni) e 6 pazienti anziani con eczema nummulare che presentavano evidenti escoriazioni. In tutti i casi veniva utilizzato chlorquinaldolo 1,0% associato a diflucortolone valerato (0,1%) crema mattino e sera per un periodo variabile da 2 a 3 settimane (1 o 2 applicazioni al giorno) in caso di sovrinfezione batterica sospetta o per prevenirla in caso di intenso grattamento (Fig. 2a-b). La scelta si è basata sulla considerazione che studi condotti su ceppi di *Stafilococcus aureo* provenienti da cute affetta da dermatite atopica hanno mostrato l'insorgenza di resistenze sempre più frequenti agli antibiotici locali come neomicina, gentamicina, acido fusidico, mupirocina, bacitracina<sup>36-38</sup>. Il clorchinaldolo è un antisettico sintetico derivato della chinolina di cui non sono note resistenze, efficace su batteri gram-positivi (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*)<sup>39-41</sup> e batteri gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Escherichia coli*), ma anche su alcuni protozoi (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Lambliia Intestinalis*)<sup>42</sup>. È efficace anche su *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida albicans*, dermatofiti (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum*

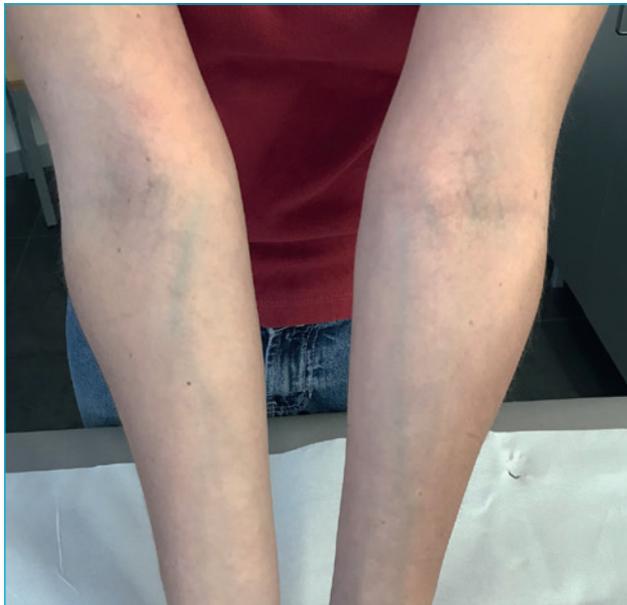
*canis*)<sup>43</sup>. Viene quindi utilizzato per il trattamento di infezioni batteriche cutanee, anche se sostenute da stafilococchi resistenti<sup>44-46</sup>. Le sue proprietà non vengono modificate quando combinato con diflucortolone valerato, un corticosteroide con una forte attività antinfiammatoria<sup>47</sup>, ma scarso effetto collaterale atrofizzante sulla cute<sup>48</sup>. Inoltre tale combinazione è risultata particolarmente efficace nel produrre un rapido sollievo dal prurito<sup>49</sup>. Pertanto, nella pratica clinica, la combinazione dei due composti diventa un aiuto importante nel trattamento topico degli eczemi con infezione batterica sospetta o confermata. Alla conclusione del trattamento tutti i 22 pazienti con DA hanno risposto alla terapia, con totale (15 pazienti, 68%) o parziale (7 pazienti, 32%) remissione del quadro clinico. I 6 pazienti anziani con eczema escoriato degli arti hanno seguito tutti un identico schema terapeutico di 20 giorni di trattamento: applicazione del topico 10 giorni mattino e sera seguito da

**FIGURA 2A.**

Ragazza di 14 anni, affetta da dermatite atopica dall'infanzia, presentava da 10 giorni recrudescenza del quadro clinico in sede ante cubitale bilateralmente dopo aver indossato indumenti sintetici. Lamentava intenso prurito e sono evidenti i segni da grattamento con potenziale sovrinfezione batterica.

**FIGURA 2B.**

Dopo 3 settimane di trattamento con diflucortolone valerato 0,1% + 1% clorchinaldolo crema nello schema di mattino e sera per 10 giorni e poi solo alla sera per 10 giorni associato a emolliente nel corso della giornata. La paziente riferiva netto miglioramento della componente pruriginosa già al secondo giorno di applicazione e sensibile ripristino della cute dopo una settimana.



10 giorni solo alla sera associato a emolliente, con remissione del quadro clinico. Dopo 3 giorni dall'inizio del trattamento in tutti i pazienti il prurito era notevolmente diminuito o scomparso.

Infine, per i 20 pazienti anziani incontinenti con dermatite da pannolino e sovrinfezione candidosica accertata con esame microscopico diretto a fresco, si è preferita l'associa-

zione di diflucortolone valerato (0,1%) con isoconazolo nitrato (1%), derivato imidazolico ad ampio spettro d'azione (dermatofiti, lieviti, batteri Gram positivi e Gram negativi), ma più attivo specificamente sulla componente micotica<sup>50 51</sup> particolarmente efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa e infiammatoria in caso di DIC con sovrapposizione candidosica<sup>52</sup>. Lo schema terapeutico

utilizzato, che ha consentito la risoluzione del quadro clinico in 18 su 20 pazienti e il netto miglioramento della patologia nei due casi rimanenti, consisteva, dopo lavaggio con soluzione di acqua e bicarbonato, nell'applicazione a sottile strato mattino e sera per 7 giorni di diflucortolone valerato (0,1%) + isoconazolo nitrato (1%), seguito da applicazione di ciclopiroxolamina crema

**FIGURA 3A.**

Da una settimana importante eritema e bruciore nell'area del pannolino in anziana, obesa, diabetica, di 79 anni. All'eritema rosso lacca che si estende in tutta l'area genito-inguinale si associano papule pustole satelliti. L'esame microscopico diretto evidenziava una sovrinfezione candidosica.

**FIGURA 3B.**

Dopo terapia con diflucortolone valerato (0.1%) + isoconazolo nitrato (1%) crema, mattino e sera per 7 giorni. La paziente ha poi proseguito la terapia con applicazione di ciclopiroxolamina crema mattino e sera per altri 10 giorni.



mattino e sera per altri 10 giorni (Fig. 3a-b) In tutti i casi trattati l'esame microscopico diretto risultava negativo a fine terapia.

## Conclusioni

L'eczema, nelle sue varianti cliniche e con andamento acuto o cronico-ricorrente, è una delle patologie dermatologiche di più frequente riscontro nella pratica clinica. Lo studio ha avuto lo scopo di proporre schemi terapeutici il più possibile mirati e specifici nel trattamento dei vari tipi di eczema e delle sue più comuni complicanze infettive utilizzando molecole sole o combinate, sperimentate da molti anni in tutto il mondo e note per efficacia e tollerabilità, confermando in conclusione ottimi risultati in termini di risoluzione dei quadri clinici e soddisfazione nel controllo dei sintomi da parte dei pazienti.

## Bibliografia

- 1 Elias PM, Hatano Y, Williams ML. *Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:1337-43.
- 2 Agrawal R, Woodfolk JA. *Skin barrier defects in atopic dermatitis.* Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:433.
- 3 Ishida-Yamamoto A, Igawa S. *The biology and regulation of corneodesmosomes.* Cell Tissue Res 2015;360:477-82.
- 4 Elias PM. *Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix.* J Invest Dermatol 2012;132:2131-3.
- 5 Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, et al. *Instrumental assessment of atopic eczema: Validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema.* J Am Acad Dermatol 2006;55:772-80.
- 6 Milstone LM. *Epidermal desquamation.* J Dermatol Sci 2004;36:131-40.
- 7 Suzuki Y, Nomura J, Koyama J, et al. *The role of proteases in stratum corneum: involvement in stratum corneum desquamation.* Arch Dermatol Res 1994;286:369-75.
- 8 Braun-Falco O, Korting HC. *Der normale pH-Wert der Haut.* Hautarzt 1986;3:126-9.
- 9 Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. *The acidic milieu of the horny laer: new findings on the physiology and pathophysiology of the skin pH.* Am J Clin Dermatol 2002;3:261-72.
- 10 Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. *Atopic dermatitis and the stratum corneum: Part 1-3.* J Clin Aesthet Dermatol 2013;6:16-44.
- 11 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.* Lancet 2006;368:733-43.
- 12 Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. *The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2008;58:68-73.
- 13 Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. *Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1251-8.e23.
- 14 Barnetson RS, Rogers M. *Childhood atopic eczema.* BMJ 2002;324:1376-9.
- 15 Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. *Atopic dermatitis and the atopic march revisited.* Allergy 2014;69:17-27.
- 16 Shaker M. *New insights into the allergic march.* Curr Opin Pediatr 2014;26:516-20.
- 17 Brown SJ, McLean WH. *One remarkable molecule: filaggrin.* J Invest Dermatol 2012;132:751-62.
- 18 Sun R, Celli A, Crumrine D, et al. *Lowered humidity produces human epidermal equivalents with enhanced barrier properties.* Tissue Eng Part C Methods 2015;21:15-22.
- 19 Thyssen JP, Kezic S. *Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2014;134:792-9.
- 20 Wong WJ, Richardson T, Seykora JT, et al. *Hypoxia-inducible factors regulate filaggrin expression and epidermal barrier function.* J Invest Dermatol 2015;135:454-61.
- 21 Vavrova K, Henkes D, Struver K, et al. *Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct.* J Invest Dermatol 2014;134:746-53.
- 22 Boonstra M, Rustemeyer T, Middelkamp-Hup MA. *Both children and adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis have high prevalences of concomitant allergic contact dermatitis and are frequently polysensitized.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:1554-61.
- 23 Clark SC, Zirwas MJ. *Management of occupational dermatitis.* Dermatol Clin 2009;27:365-83.
- 24 Slodownik D, Lee A, Nixon R. *Irritant contact dermatitis: a review.* Australas J Dermatol 2008;49:1-9.
- 25 Mowad CM. *Contact dermatitis: practice gaps and challenges.* Dermatol Clin 2016;34:263-7.
- 26 Amaro C, Goossens A. *Immunological, occupational contact urticaria and contact dermatitis from protein.* Contact Dermatitis 2008;58:67-75.
- 27 Levin C, Warshaw E. *Protein contact dermatitis: Allergens, pathogenesis and management.* Dermatitis 2008;19:241-51.
- 28 Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, et al. *Allergic contact dermatitis: patient management and education.* J Am Acad Dermatol 2016;74:1043-54.
- 29 Lofgren SM, Warshaw EM. *Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy.* Dermatitis 2006;17:165-81.
- 30 Letić M. *Exposure to sunlight as adjuvant therapy for dyshidrotic eczema.* Med Hypotheses 2009;73:203-4.
- 31 Blume-Peytavi U, Wahn U. *Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:508-15.
- 32 Kecskés A, Jahn P, Wendt H, et al. *Activity of topically applied methylprednisolone aceponate in relation to other topical glucocorticosteroids in healthy volunteers.* Arzneimittelforschung 1993;43:144-7.
- 33 Peserico A, Städtler G, Sebastian M, et al. *Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study.* Br J Dermatol 2008;158:801-7.
- 34 Machado S. *Effective use of methylprednisolone aceponate 0.1% in a 9-month-old infant with atopic eczema and sleep disturbance.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(Suppl 6):14-5.
- 35 Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, et al. *Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide.* Allergy 2018;73:214-20.
- 36 Ruzicka T. *Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders -- a clinical update.* Int J Clin Pract 2006;60:85-92.
- 37 Bessa GR, Quinto VP, Machado DC, et al. *Staphylococcus aureus resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis.* An Bras Dermatol 2016;91:604-10.
- 38 Sheldon AT Jr. *Antiseptic "resistance": real or perceived threat?* Clin Infect Dis 2005;40:1650-6.
- 39 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.
- 40 Elston DM. *Topical antibiotics in dermatology: emerging patterns of resistance.* Dermatol Clin 2009;27:25-31.
- 41 Hugo WB. *Inhibition and destruction of the microbial cell.* Ed. Academic Press 1971, p. 115.
- 42 Lövgren T, Salmela I. *In vitro sensitivity of*

- Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* to chemotherapeutic agents. Acta Pathol Microbiol Scand B 1978;86B:155-8.
- <sup>43</sup> Metaxas M. *The effectiveness of 8-Oxyquinoline derivatives on staphylococci in vitro*. Diss Zurich 1947.
- <sup>44</sup> Mann PH, Fratta I, Sigg EB. *Susceptibility testing of 200 strains of staphylococcus aureus to Chlorquinaldol*. Antibiot Chemother (Northfield) 1960;X:771-2. .
- <sup>45</sup> Littman M.L. *Antimycotic effect of Chlorquinaldol*. Tr NY Acad Sc 1955;18:161-77.
- <sup>46</sup> Kessler H. J. *Local antiseptics versus antibiotics in topical therapy. The emergence of microbial resistance*. Mykosen 1980;23:285-9.
- <sup>47</sup> Strukelj R, Manfredi B, Finelli F. *Trattamento delle dermatite corticoidosensibili infette con l'associazione diflucortolone valerate clorquinaldolo*. Giornale Italiano di ricerche e cliniche terapeutiche 1982;III:177.
- <sup>48</sup> Reckers R., Wendt H. *Diflucortolone valerate (Nerisona): a comparative vasoconstriction test in artificially induced hyperemia of the skin*. Clin Ther 1980;3:190-3.
- <sup>49</sup> Robinson HM, Hollander MB. *Topical use of chlorquinaldol*. J Invest Dermatol 1956;26:143-7.
- <sup>50</sup> Czaika VA, Siebenbrock J, Czekalla F, et al. *Reactive oxygen species and the bacteriostatic and bactericidal effects of isoconazole nitrate*. Mycoses 2013;56(Suppl 1):16-22.
- <sup>51</sup> Lademann J, Patzelt A, Schanzer S, et al. *Non-invasive analysis of penetration and storage of Isoconazole nitrate in the stratum corneum and the hair follicles*. Eur J Pharm Biopharm 2012;80:615-20.
- <sup>52</sup> Veraldi S. *Rapid relief of intertrigo-associated pruritus due to Candida albicans with isoconazole nitrate and diflucortolone valerate combination therapy*. Mycoses 2013;56(Suppl 1):41-3.