

DA_{2.0}

Organo Ufficiale
dell'Associazione Italiana
Dermatologi Ambulatoriali

Anno 2016 - n. 1
maggio 2016

Dermatologia Ambulatoriale 2.0



LA REDAZIONE

Dermatologia Ambulatoriale 2.0

Organo ufficiale dell'Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali

Anno 2016 - n. 1
maggio 2016

ISSN: 2420-9627

*Rivista iscritta al n.17 del registro della Stampa
del Tribunale di Lecce il 17 novembre 2014*

Direttore responsabile

Alessandro Martella, Tiggiano (LE) rivista@aida.it

Vice-direttore

Valerio Cirfera, Copertino (LE)

Direttore Scientifico

Gian Luigi Giovene, Perugia

Comitato di redazione

Giovanni Menchini (Pisa)

Domenico Piccolo (L'Aquila)

Carlo Bertana (Roma)

Cecilia Pravettoni (Milano)

Responsabile Marketing

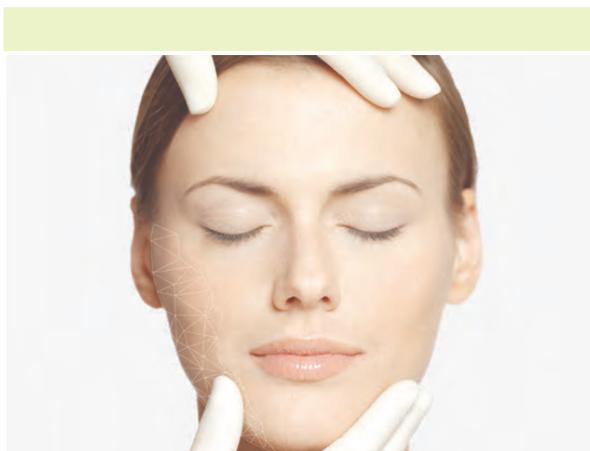
Saturnino Gasparini (Terni)

Progettazione grafica

Pubbligraf Alessano (Le)
tel. 0833 789586
info@pubbligrafonline.com



SOMMARIO



- | | |
|---|----------------|
| Editoriale
Caro professore - Domenico Piccolo | Pag. 4 |
| Rubrica
XXV congresso nazionale AIDA - Domenico Piccolo
VII riunione di Dermatologia Clinica - Mario Dastoli
XV riunione campana in Dermatologia - Diego Pini | Pag. 5 |
| Novità
ROC (Red Complex): il nuovo approccio "nutraceutico" alla fotoprotezione - Alessandro Martella | Pag. 9 |
| Approfondimento
La vitamina D e la pelle, un rapporto vitale ma sottovalutato - Giovanni Menchini | Pag. 13 |
| Il caso
Un Carnevale fluorescente - Lucia Villa | Pag. 31 |
| L'atlante in dermatologia
I casi clinici e dermoscopici di Gian Luigi Giovane | Pag. 32 |
| L'angolo dell'esperto
La responsabilità professionale del dermatologo e del medico estetico - Valerio Cirfera | Pag. 34 |

CARO PROFESSORE

Mio amato Prof.,

le parole non basteranno a colmare il vuoto profondo che ci hai lasciato. Darti del "lei" come ho sempre fatto in vita per il profondo rispetto ed anche un pò di soggezione, non ha più senso di fronte alla morte dell'uomo. Davanti a Dio siamo tutti uguali ed è per questo che voglio usare un tono più intimo e confidenziale.

Dal punto di vista professionale ti devo quasi tutto. Mi hai accolto studente spaurito nella tua scuola, ragazzo abruzzese di provincia e mi hai accompagnato nel mio percorso professionale facendomi diventare un uomo. Mi hai insegnato che nella vita qualsiasi obiettivo può essere raggiunto se ci si mette impegno, amore e dedizione assoluta.

Noi siamo quello che pubblichiamo dicevi e saremo ricordati anche per questo. E questa energia positiva che riuscivi a mettere in ogni cosa in cui ti cimentavi mi ha accompagnato e accompagnerà sempre la mia vita, non solo professionale.

Dermatologo 3.0, uomo lungimirante, manager senza eguali, deciso e decisionista, nessuno osava pensare che le tue "mission" non si potessero realizzare.

Sono l'unico uomo al mondo candidato al nobel e all'oscar ripetevi scherzando ma non troppo. Un episodio che mi raccontasti tanti anni fa quando eravamo a Graz mi torna sempre nella mente e fa capire l'immensità dell'uomo. Voglio fare l'attore, mi dicesti, e mi hanno proposto una piccola parte dove dovrei fare un filosofo cieco che va in giro col suo cane guida. Prof., gli dissi, ma lei non è terrorizzato dai cani (conoscendo bene questa sua fobia)? La sua risposta fu breve e categorica. Me la faccio sotto al solo pensiero, ma la voglia di fare quello che mi farà sentire più realizzato è più grande di qualsiasi paura.

Questa cosa mi colpì molto ma a distanza di tanti anni la tua stessa vita ha dimostrato la forza, la volontà, la passione e l'essenza dell'uomo. Hai ottenuto tutti i traguardi che ti eri prefissato. Sei riuscito a fare l'attore, addirittura il cantante pur essendo stonato come una campana ma soprattutto il migliore dermatologo italiano, un vanto assoluto per tutta la nostra categoria.

A Vancouver hai dimostrato al mondo che noi italiani siamo in grado di realizzare qualsiasi sogno. Chiunque, dopo le sconfitte degli anni precedenti si sarebbe arreso. Chiunque, ma non tu, non il Prof. Chimenti. Per te una sconfitta era solo una battaglia persa. Chi vince la guerra si vede alla fine dicevi. E alla fine c'eri sempre e solo tu, vincitore, leader indiscusso e carismatico.

Ci mancherai tanto caro Prof., ma non ti dimenticheremo mai. Il tuo nome rimarrà per sempre vivo nei nostri cuori e la tua grandezza scritta indissolubilmente sul monte della scienza. Già ti vedo entrare dalla porta principale del Paradiso guardandoti intorno eccitato e per nulla impaurito, alla ricerca del modo migliore per far risplendere la tua luce immensa.

Veglia su di noi grande Sergio. Ti voglio bene.

Domenico Piccolo

CONGRESSO NAZIONALE

Presentazione XXV Congresso Nazionale AIDA

Domenico Piccolo
Presidente AIDA

Cari amici,

AIDA ha compiuto le sue nozze d'argento e quest'anno a Riccione celebreremo il nostro XXV Congresso Nazionale. Grazie ai suoi fondatori prima e a tutti i membri dei successivi consigli direttivi, la nostra Associazione ha saputo proporre sempre ai suoi iscritti un congresso dinamico e con un taglio molto pratico. Questa impostazione è stata apprezzata e certificata dal numero sempre crescente di iscritti al congresso e anche dalle numerose aziende che ogni anno hanno voluto supportarci. La prima stesura del nostro programma prevedeva quale lettura inaugurale quella sulla presentazione del prossimo congresso mondiale di dermatologia (Milano 2019) da parte del Prof. Sergio Chimenti, Presidente eletto della Sidemast e del mondiale stesso.

Purtroppo, il nostro carissimo Sergio è venuto a mancare improvvisamente lasciando un vuoto incalcolabile nel mondo della dermatologia italiana. Durante il nostro congresso cercheremo di onorare la sua memoria insieme a quella di Vito Pietrantonio, socio fondatore dell'AIDA, uomo buono, elegante e illuminato, morto anche lui dopo una breve quanto dolorosa malattia. Proprio per Vito, abbiamo istituito un premio per la migliore comunicazione del congresso che verrà consegnato il sabato mattina. Nel corso dell'ultimo decennio abbiamo assistito ad un cambiamento importante in tanti settori della medicina. Tuttavia, la dermatologia è forse la branca che più di tutte si è avvalsa dell'innovazione tecnologica. Traghettarci dal Dermatologo 1.0 degli anni novanta all'attuale Dermatologo 2.0 non solo è una necessità ma un obbligo richiestoci dai nostri pazienti. Siamo nell'epoca di internet e social network h24 e quindi i nostri interlocutori sono già informatissimi verso le tecniche più attuali e non possono più accontentarsi di metodi considerati da loro ormai obsoleti.

Il programma del prossimo congresso è stato pensato e realizzato al fine di venire incontro all'esigenze del

dermatologo moderno. Avremo l'onore di ascoltare letture magistrali da parte di ospiti internazionali di grande prestigio quali Luc Thomas, uno dei maggiori esperti al mondo di dermatoscopia, in particolare quella riferita agli annessi ungueali, M.T. Fernandez Figueras che ci parlerà della progressione dalla cheratosi attinica al carcinoma spinocellulare, entrambi nella prima giornata e Paul Myers, grande esperto dell'innovativo sistema sanitario del Regno Unito, nella giornata conclusiva del sabato. Anche i relatori italiani presenti nel nostro ricco programma sono tra i migliori del panorama nazionale e gli argomenti trattati ne sono la testimonianza.

Nell'ottica della praticità e della innovazione abbiamo strutturato una sessione sugli stili di comunicazione denominata Dermatologia e web, un corso laser suddiviso per i diversi distretti anatomici, primo di un progetto denominato "laser in progress" che avrà il suo epilogo al congresso mondiale di dermatologia di Milano 2019, con i migliori esperti nazionali del settore.

Novità assoluta sarà il corso di emergenze in ambulatorio, a numero chiuso, con la presenza di istruttori qualificati e manichini di ultima generazione al fine di poter aiutare i partecipanti ad affrontare qualsiasi situazione critica in un ambulatorio di dermatologia, incluse le manovre, i farmaci e i parametri da monitorare per evitare tali emergenze.

Altra novità, seppur ludica e conviviale, sarà il cocktail di benvenuto allo stadio di Riccione, al termine della prima giornata, dove contestualmente si giocherà la partita di calcio tra Nazionale Dermatologi e Nazionale Informatori Scientifici.

Sperando di riuscire nei nostri propositi ci auguriamo di potervi abbracciare tutti a Riccione e festeggiare insieme il nostro XXV compleanno.

Domenico Piccolo (Presidente AIDA)

CONGRESSO REGIONALE

VII Riunione di Dermatologia Clinica Calabrese I

Notizie dalle Regioni:

Calabria: sabato 5 marzo si è tenuta a Cosenza la VII Riunione di Dermatologia Clinica organizzata dal dott. Mario Dastoli, coordinatore regionale per la Calabria della nostra Associazione, coadiuvato dal dott. Maurizio Dodaro e da Stefano Dastoli

La Riunione si è svolta nella splendida sede della Sala Capitolare del Chiostro della Basilica di San Domenico ed ha visto la partecipazione di circa 100 medici. Sono stato presente come moderatore della sessione del mattino e la cosa che mi ha subito avvolto è stato il calore con il quale si salutavano i convenuti: una simpatica giornata dove ognuno ha potuto esprimere con tranquillità il proprio parere e le sue esperienze circa le tematiche toccate nel corso della giornata. Vari i temi come detto: dalla **oncologia dermatologica** dove è stato trattato il tema delle "cheratosi attiniche" e delle sue difficoltà diagnostiche e terapeutiche. Di notevole spessore sono state poi le relazioni sul **melanoma**. Davvero interessante, anche a giudizio dei convenuti, la relazione del dott. Gaetano Giannotta, Medico Responsabile del Servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale di Cosenza, che ha saputo coniugare con estremo fascino e dialettica (il dott. Giannotta è Specializzato in Dermatologia ed in Anatomia Patologica), la tematica di non semplice interpretazione degli aspetti dubbi anatomo-patologici del melanoma molto spesso oggi sotto la lente di ingrandimento della magistratura.

Molto interesse ha poi riscosso la sessione sulle **dermatiti iatrogene**, presentata dal Prof. Ugo Bottoni dell'Università di Catanzaro, e di quelle sull'impiego dei **farmaci biologici** in ambiente territoriale. Molto simpatico è stato anche il buffet dove abbiamo potuto godere di numerosi piatti tipici della cucina calabrese.

Una giornata veramente impostata in tranquillità e, come detto, con calore.

Al dott. Mario Dastoli ed ai suoi collaboratori il nostro caro ed affettuoso ringraziamento con la certezza che il prossimo anno saremo tutti in Calabria a contribuire alla splendida riuscita della VIII Giornata.

Grazie Mario



XV Riunione Campana in Dermatologia

Venerdì 18 marzo 2016 si è svolta la **XV Riunione Regionale Campana di Dermatologia** presso l'Hotel "Le Due Torri" in Manocalzati (Avellino) organizzata, per conto della nostra Associazione AIDA, dai dott.ri Enrico Procaccini e Diego Pini ed in collaborazione con altri colleghi della regione delle altre associazioni dermatologiche.

Da sempre questo evento è stato improntato con la massima semplicità e collaborazione tra la parti che formano un evento: relatori-iscritti e aziende sponsor.

Quest'anno ci siamo dati lo scopo di offrire ai partecipanti una messa a punto approfondita di tematiche di importante rilievo professionale e sociale ed in una modalità diversa:

vari i temi trattati e tra questi:

l'idrosadenite, grave malattia infiammatoria finora sottovalutata e non sempre diagnosticata dove il Prof. Giuseppe Micali (Catania) ha affrontato il tema del management di questo particolare paziente;

le gravi malattie del gruppo del pemfigo, classificabili e curabili attraverso nuovi parametri non sempre applicati con conseguente nocumento per i pazienti. Molto seguito è stato l'intervento della dott.ssa Caterin Stefanato (Londra) sulle dermatosi bollose acquisite che ha mostrato in continuo il parallelismo tra il quadro clinico e quello istopatologico;



CONGRESSO REGIONALE

XV Riunione Campana in Dermatologia



il fenomeno sempre più in espansione del **tatuaggio** con i suoi perché e le sue problematiche mediche e non. La Prof.ssa Caterina Foti (Bari) ha mostrato le varie tecniche in uso ai tatuatori e tutte le reazioni avverse che possono aversi durante e dopo l'effettuazione di un tatuaggio e a seguire il dott. Giovanni Posteraro (Napoli) ha simpaticamente tenuto la sua relazione sulle metodiche per la rimozione del tatuaggio e dei suoi vari risvolti psicologici.

La seconda parte del meeting, tenutasi nel pomeriggio, è stata dedicata a tre settori di forte impatto, quali la **psoriasi**, la **dermatologia chirurgica e oncologica** e la **dermatologia estetico-correttiva del viso**, ma con una modalità diversa dalla lezione frontale. Tre brevi letture per ciascun settore hanno introdotto altrettanti temi di discussione che è stato poi seguita da un dibattito dei dermatologi esperti in ciascun settore, con possibilità tuttavia per ciascun partecipante al meeting di avere parte attiva nella discussione stessa. Molto apprezzati dai giovani presenti in aula gli interventi del Prof. Giuseppe Sito (Napoli) e della Dott.ssa Adele Sparavigna (Monza) sulle tecniche di correzione dei vari distretti del viso e sul razionale scientifico dell'impiego dei "fili di acido ialuronico".

Alla fine di questa fase i risultati emersi dai singoli dibattiti

sono stati poi portati in aula magna per una ulteriore discussione in plenaria.

Da ricordare inoltre l'interessante incontro di Dermatologia Comparata Umana e Veterinaria che si è svolto in contemporanea alla sessione del mattino e ha visto un importante dibattito sui "prodotti della terra dei fuochi".

Al termine della riunione si è poi tenuta l'assegnazione delle targhe per i 30 anni di Specializzazione in Dermatologia per coloro che si sono specializzati in presso gli Atenei Napoletani nonché l'assegnazione del premio Giuseppe Lembo per quest'anno è stato assegnato al Prof. Pompeo Donofrio Professore Associato di Dermatologia presso l'Università Federico II di Napoli.

Circa 200 gli iscritti tra medici e relatori che hanno tutti alla fine festeggiato con un tipico dolce campano: "le zeppole di San Giuseppe" la piena riuscita di questa nostra Riunione AIDA.

Enrico Procaccini
Diego Pini



COMPLESSO ROC - FOTOPROTEZIONE

ROC (Red Orange Complex): il nuovo approccio “nutraceutico” alla fotoprotezione

È merito di noi dermatologi essere riusciti a sensibilizzare nel tempo i pazienti per quanto riguarda l'importanza della fotoprotezione e della corretta esposizione al sole per evitare in primis il rischio di incorrere nell'insorgenza dei tumori della pelle ma anche del foto-invecchiamento.

Sempre più spesso oggi, quando chiediamo ai nostri pazienti se fanno uso della crema solare la maggior parte risponde che applica quella con SPF 50+ oppure in alcuni casi la protezione totale. Mettiamo da parte per un attimo il concetto di protezione totale, che riprenderà più avanti, e soffermiamoci sul primo SPF 50+ per sottolineare come ormai sia stato metabolizzato il concetto di SPF tanto che difficilmente, oggi, capita di sentirsi dire: Dottore, ho acquistato e sto applicando sulla mia pelle il solare che è stato testato nel Sahara! . Ve la ricordate quella pubblicità? Il concetto di SPF è talmente insinuato nella testa del paziente-consumatore che quello di protezione bassa,

media, alta e molto alta fa fatica a soppiantarli. Personalmente non lo ritengo un problema rilevante se il paziente ha ben chiaro quale protezione solare scegliere in base al proprio tipo di pelle o se comprende l'importanza della scelta della stessa quando suggerita dal dermatologo. Allo stesso modo i nostri pazienti hanno compreso che il solare deve essere applicato trenta minuti prima di esporsi al sole e che in genere deve essere riapplicato ogni due ore per continuare a proteggere la pelle durante tutta l'esposizione al sole. Sappiamo benissimo, senza generalizzare, che a volte non sono poi così diligenti nel farlo e che tra la teoria e la pratica c'è ancora una bella differenza... ahimè contro la pigrizia come dermatologi non possiamo farci nulla e forse si tratta solo di continuare a stressare tale concetto. Sono pochi, però, quelli che sanno quanta crema solare deve essere applicata sulla pelle ignorando che la capacità protettiva riportata in etichetta è direttamente proporzionale alla quantità di prodotto applicato. Infatti, solo se applicato per 2mg/cm² il solare riesce a garantire una fotoprotezione pari al valore di SPF riportato in etichetta e,



CAROVIT forte plus

Per contrastare
e prevenire
il danno
fotoindotto



1 capsula al giorno - 30 capsule 23,90 €

LA SINERGIA IDEALE A BASE DI

ROC (Red Orange Complex)

Contrasta lo stress ossidativo attraverso una attività "scavenging" dei radicali liberi^{1,2,3}

SELENIO

Riequilibra la funzione del sistema immunitario⁴

RAME

Contribuisce alla normale pigmentazione cutanea⁵

COMPLESSO MULTIVITAMINICO

Contribuisce a proteggere dallo stress ossidativo
Promuove la sintesi di collagene ed elastina^{1,3}

BIBLIOGRAFIA

1. Bonina F et al, In vitro antioxidant activity and in vivo photoprotective effect of a red orange extract. Int. Cosm. Science 1998, 20:331-342
2. Quaglioni M et al. Studio in doppio cieco, verso placebo, di efficacia di un integratore alimentare a base di ROC ne contrastare l'eritema indotto dall'esposizione solare. XVII congresso nazionale AIDA, Trieste sett. 2012
3. Russo A et al, Red orange extract: effect on DNA cleavage. J food science 2002, 67:2814-2818
4. Huang Z et al, The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxidants and redoxsignaling. 2012, 16:705-743
5. Setty SRG et al, Cell-specific ATP7A transport sustains copper-dependent tyrosinase activity in melanosomes. Nature 2008, 28:1142-1146

MEDA

se la quantità applicata è del 25% inferiore, si riduce allo stesso modo il valore SPF; tanto è vero che se un paziente ha un solare con SPF 50+ e ne applica solo 1 mg/cm² la capacità SPF cala a 25! E qui iniziano i problemi per la pelle ...

Questi ultimi due concetti della modalità e quantità di prodotto da applicare li dobbiamo riprendere come dermatologi e aiutare i pazienti a metterli a fuoco per tenerli sempre presenti. A tal proposito, sarebbe un'ottima occasione aggiornarli sulla fotoprotezione e per farlo potremmo far leva sul concetto di protezione totale. Sappiamo benissimo che il concetto di fotoprotezione totale non è corretto ma se sostituissimo a totale l'aggettivo completa potremmo educare il nostro paziente che, oggi più che mai, è necessaria e possibile la fotoprotezione, completa appunto, per contrastare i danni solari alla pelle. Si esatto! I danni dei raggi solari, perchè non parleremmo più solo di raggi UV ma anche di infrarossi e di luce visibile! E per farlo dovremmo anche noi tener sempre presente che i raggi del sole sono responsabili di diversi danni cutanei che didatticamente possiamo distinguere in: acuti, cronici, da immunosoppressione cutanea.

Il danno acuto

Clinicamente si manifesta con un eritema localizzato proprio nelle aree foto-esposte dopo un'intensa esposizione al sole. È un processo infiammatorio che compare già dopo poche ore dall'esposizione ed è indotto essenzialmente dai raggi UVB responsabili anche, dato il loro alto carico energetico, del danno diretto al DNA delle cellule dello strato basale. In passato grande attenzione è stata posta solo al danno mutageno dei raggi UVB in grado di favorire la formazione dei dimeri di piridina e dei meccanismi di riparazione endogeni, quali la proteina p53, la sentinella in grado di bloccare la replicazione delle cellule con DNA danneggiato oppure di indurre l'apoptosi se il danno era rilevante e non riparabile. Di recente, però, sempre più spesso vengono indagati e studiati i meccanismi responsabili dell'infiammazione cutanea conseguente alla esposizione solare i quali, anche se non chiaramente noti, vedono implicate prostaglandine, citochine, chemochine e ossido nitrico responsabili di reazioni ossidative cutanee. Tali reazioni ossidative sono indotte dai raggi UVB ma anche dai raggi UVA e non solo come scopriremo tra poco...

Nel caso dei raggi UVA si verifica un'interazione con specifiche molecole cutanee quali l'acido urocanico, NADH, la melanina, ...alle quali cedono la loro energia che viene poi dissipata ed interagisce con altre molecole sempre della pelle innescando in questo modo una reazione chimica di ossidazione a catena. La conseguenza è la formazione di radicali liberi dell'ossigeno, dell'ossigeno singoletto, del perossido d'idrogeno i quali interagiscono con le membrane cellulari, le proteine e il DNA

rendendosi responsabili in questo modo di un ulteriore danno cellulare oltre a quello descritto e diretto dovuto ai raggi UVB.

Il danno cronico

Se, invece, l'esposizione al sole è reiterata nel tempo - è il caso ad esempio di alcune professioni outdoor - si manifesta il danno cronico dovuto essenzialmente ai raggi UVA, che innescano le reazioni ossidative descritte. Clinicamente saranno apprezzabili tutti i segni e le manifestazioni del photoaging con la comparsa di rughe sottili e/o profonde, secchezza cutanea, lassità cutanea e discromie nelle aree fotoesposte e, nei casi più gravi, l'immunosoppressione cutanea e la foto-carcinogenesi. Per quanto riguarda l'abbassamento delle difese cutanee è tipica la comparsa di Herpes labialis che in alcuni casi tende a recidivare frequentemente durante la bella stagione. In questi casi, oltre al problema delle infezioni virali ricorrenti, deve essere tenuto presente che l'abbassamento della sorveglianza immunologica potrebbe favorire l'insorgenza di tumori cutanei. Mentre, per quanto riguarda la foto-carcinogenesi, sono apprezzabili le tipiche manifestazioni del danno attinico, delle Cheratosi Attiniche e nel sottocute del campo di cancerizzazione.

Il danno cutaneo da infrarossi e luce visibile

Prima non a caso ho accennato che per una fotoprotezione completa è necessario anche proteggersi dai raggi infrarossi e dalla luce visibile i cui effetti sulla cute sono stati studiati da Mahmoud. Sia i raggi infrarossi sia la luce visibile sono in grado di indurre anche loro reazioni ossidative responsabili di: stress ossidativo, eritema, arrossamento, mutazioni genetiche, invecchiamento cutaneo precoce. In questi casi la radiazione infrarossa e quella visibile interagirebbero con molecole cutanee quali: B-carotene, porfirine, bilirubina, melanina e il citocromo c ossidasi mitocondriale. Ecco, quindi, che sarebbe un errore presumere che le reazioni ossidative cutanee possano essere una conseguenza solo dei raggi UV.

Considerazioni Giunti a questo punto è facile intuire che per una corretta e attuale fotoprotezione non è più sufficiente schermare solo la pelle applicando solari, che magari oltre ai raggi UV proteggono anche dalla luce infrarossa e dal visibile, non solo perchè ci possono essere dei limiti dovuti alla modalità e alla quantità di applicazione, ma anche perchè dovremmo cercare di innalzare la soglia eritematogena. Solo schermando correttamente la pelle con l'applicazione di un solare adeguato al proprio fototipo e innalzando la dose minima eritematogena possiamo immaginare di attuare una fotoprotezione completa, il concetto nuovo e attuale che oggi dobbiamo tener presente sempre per sensibilizzare i nostri pazienti!

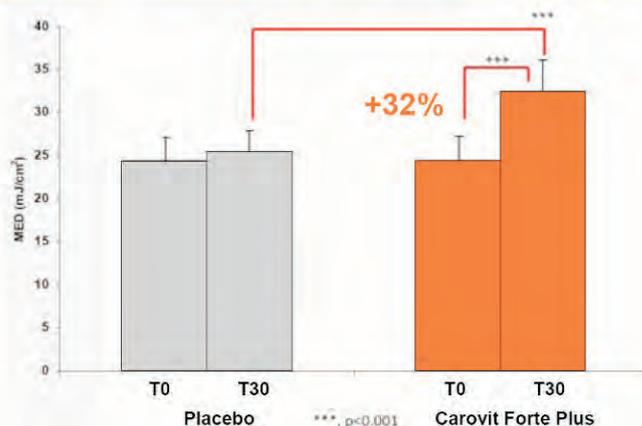
La fotoprotezione completa: come attuarla? La strada più efficace per poterlo fare è la via sistemica tramite la somministrazione di nutraceutici a base di complessi dedicati. Diversi studi utilizzando la spettrofotometria in riflettanza



hanno dimostrato che il ROC (Red Orange Complex), un'estratto standardizzato ottenuto da 3 diverse varietà di arance rosse di Sicilia (Moro, Sanguinello e Tarocco di Sicilia), sono in grado di aumentare significativamente (+32%) è in grado di aumentare la dose eritematogena dopo soli 30 giorni dalla prima assunzione (1) contrastando la comparsa di eritema. Inoltre, il ROC svolge anche una potente azione antiossidante dimostrata con indagini sperimentali in vitro e in vivo. In alcuni studi, ad esempio, è stato utilizzato il D-Roms test per la valutazione dello stress ossidativo rilevando gli idrossiperossidi di una reazione di ossidazione innescata dai radicali liberi. Gli idrossiperossidi calano quando il campione in esame è sottoposto ad una integrazione orale con il complesso ROC (2) L'elevata azione antiossidante del ROC è dovuta proprio a suoi principali costituenti: un esclusivo pool di polifenoli tra cui: **Antocianine** (Cianidin-3-glucoside), pigmenti appartenenti alla famiglia dei flavonoidi che hanno la capacità di assorbire i radicali dell'ossigeno; **Flavanoni** (Narirutina, Esperidina) che inibiscono la rottura delle membrane cellulari proteggendo la struttura del DNA; **Acidi Idrossicinnamici** (Ferulico, Caffeico, Cumarico, Sinapico) che svolgono un'azione antiradicalica e antiossidante. Da un punto di vista molecolare il complesso ROC svolge la sua azione antiossidante e antiradicalica riducendo in particolar modo:

- l'espressione di molecole di membrana quali ICAM-1;
- il rilascio di citochine solubili infiammatorie (MCP-1 e IL-8) (3).

Fig 1 Aumento della Minima Dose Eritematogena



L'importanza della fotoprotezione sistemica

È indubbio che la sola e semplice fotoprotezione topica, quando eseguita correttamente, è in grado solamente di schermare o neutralizzare i raggi solari ma non è in grado di interferire con le radiazioni ossidative dovute proprio all'esposizione solare. Se teniamo presente l'importanza patogenetica di tali reazioni ossidative non possiamo ignorare l'importanza di complessi quali il ROC in grado di:

1. aumentare la dose eritematogena
2. aumentare il pool di antiossidanti
3. modulare positivamente la risposta immunitaria cutanea contrastando in questo modo in maniera efficace il rischio di insorgenza di tumori cutanei, delle reazioni di fotosensibilità e del foto-invecchiamento.

Facciamo leva sul concetto di fotoprotezione massima dei pazienti per sensibilizzarli invece su quello di fotoprotezione completa al fine di contrastare i danni cutanei conseguenti alla scorretta esposizione al sole.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Quaglioni M et Al Studio in doppio cieco verso placebo di efficacia di un integratore alimentare a base di ROC nel contrastare l'eritema indotto dall'esposizione solare. XVII congresso nazionale AIDA Trieste settembre 2012
2. Cornelli R, Valsasina F., Bonina F., Fornelli U. Attività antiossidante del Red Orange Complex (ROC). Progress in Nutrition 2, 1, 2000
3. V. Cardile, G. Frasca, L. Rizza, P. Rapisarda, F. Bonina, Antiinflammatory effects of a Red Orange Extract in Human Keratinocytes treated with Interferon-gamma and Histamine. Physiother. Res. 24:414-418 (2010)

AIDA²⁵

XXV Congresso Nazionale

4/7 MAGGIO 2016

RICCIONE

Palazzo dei Congressi
Viale Virgilio 17, Riccione (RN)

Presidente del Congresso:
Domenico Piccolo



Segreteria Organizzativa

Joining People Srl

Tel +39.06.2020227 - Fax +39.06.20421308

aida@joiningpeople.it - www.joiningpeople.it

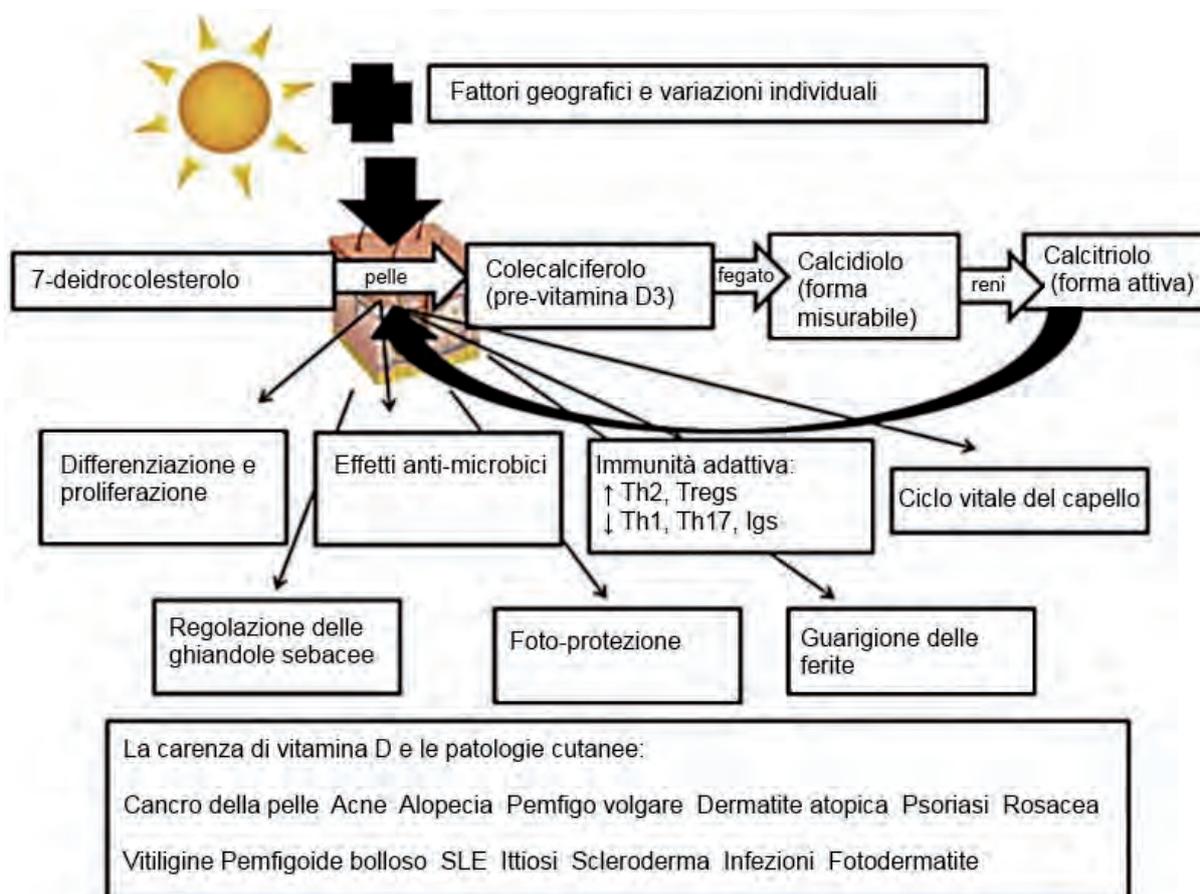
La vitamina D e la pelle, un rapporto vitale ma sottovalutato

Giovanni Menchini

Sommario

La vitamina D, detta anche "vitamina del sole" è un tema caldo che ha attirato grande attenzione nel corso degli ultimi decenni, anche in considerazione dell'alta percentuale della popolazione mondiale che risulta carente di questo nutriente essenziale.

L'importanza della vitamina D è stata riconosciuta inizialmente per il suo ruolo nella formazione delle ossa, ma prove sempre più numerose dimostrano quanto essa sia coinvolta nel corretto funzionamento di quasi tutti i tessuti del nostro corpo (inclusi il cervello, il cuore, i muscoli, il sistema immunitario e la pelle) e per questo la sua carenza è stata considerata la causa di una lunga lista di malattie, fra cui il cancro, le malattie autoimmuni, nonché i disturbi neurologici e cardiovascolari. L'ambito dermatologico non fa eccezione e il ruolo della vitamina D nella patogenesi di alcune malattie dermatologiche è stato oggetto di numerose ricerche nel corso degli ultimi anni. Nel corso di questa presentazione ci proponiamo di gettar luce su questa controversa vitamina che continua a sollevare importanti interrogativi in ambito dermatologico, inoltre cercheremo di analizzare le conseguenze della sua carenza sulla pelle e sugli annessi cutanei.



APPROFONDIMENTO

Introduzione

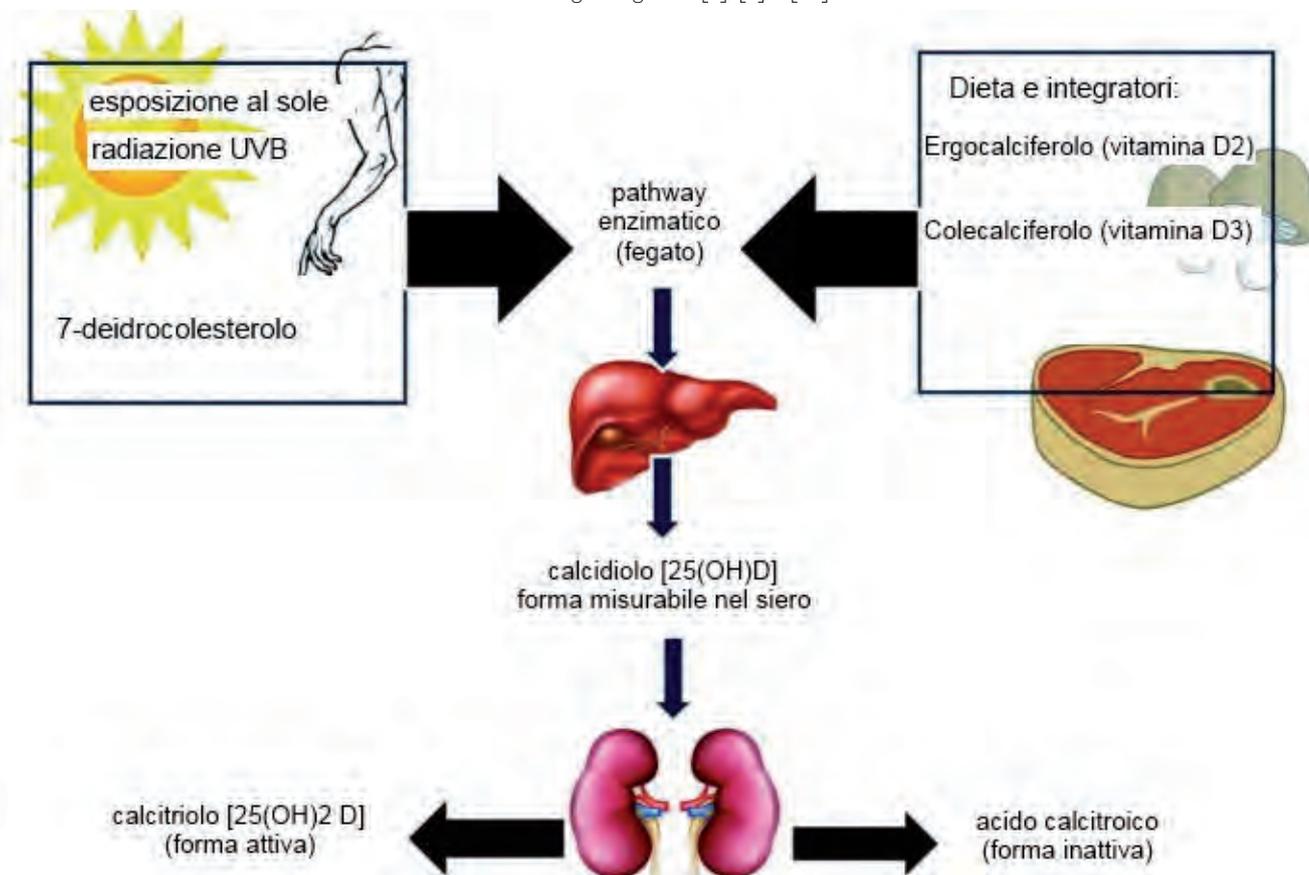
Per una strana ironia della sorte, la vitamina D è stata classificata come "vitamina" perché le vitamine erano convenzionalmente definite come "elementi essenziali all'alimentazione umana", il che è paradossale perché la dieta umana è generalmente povera di vitamina D, fatta eccezione per gli oli di merluzzo e di pesce e per quegli alimenti ai quali viene aggiunta artificialmente [1].

La vitamina D è in realtà un pro-ormone steroideo che svolge attività endocrine, paracrine e autocrine [2]. Gli effetti endocrini della vitamina D riguardano principalmente l'omeostasi dei livelli di calcio nel siero e quando si parla di vitamina D si parla spesso anche di calcio perché i due elementi sono strettamente correlati: il ruolo principale della vitamina D è quello di modulare i livelli di calcio nel sangue, regolando l'assorbimento di calcio e fosfato da parte dell'intestino o attingendo alle riserve di calcio contenute nelle ossa. Tuttavia, la vitamina D è un agente che, quando presente in concentrazioni ottimali, non ha di per sé un effetto rilevante sull'assorbimento del calcio [3].

Gli effetti paracrini e autocrini della vitamina D dipendono dalla trascrizione genetica caratteristica del tipo di cellula con espressione di recettori specifici per la vitamina D. Questi effetti comprendono l'inibizione della proliferazione cellulare, la promozione della differenziazione cellulare e la regolazione del processo di apoptosi, processi che a loro volta giocano ruoli chiave nel contesto cancerogeno, immunitario e nel funzionamento di molti organi [4] [5] [6] [7] e [8]. La miriade di potenziali effetti di questa vitamina sulla salute umana ha stimolato un sempre crescente interesse nei confronti della sua carenza e dei metodi migliori per normalizzare livelli sub-ottimali di questa vitamina.

Le fonti di vitamina D

Esistono 3 fonti conosciute di vitamina D: la luce solare, la dieta e gli integratori [2], [9] e [10].



Luce solare

La fonte più conosciuta di vitamina D è il processo di sintesi cutanea innescato dall'esposizione alla luce solare. Il primo riferimento storico agli effetti fisiologici dell'esposizione al sole sulla vitamina D risale allo storico greco Erodoto: mentre Erodoto visitava il campo di battaglia sul quale Cambise sconfisse gli Egiziani (525 a. C.), lo storico si soffermò ad analizzare i teschi dei Persiani e degli Egiziani e notò che i teschi dei Persiani erano così fragili da poter essere rotti con piccoli ciottoli, mentre quelli degli Egiziani erano così resistenti che era difficile scalfirli anche colpendoli con una grossa pietra. La spiegazione che Erodoto ricevette dagli Egiziani fu che mentre questi avevano l'abitudine di non coprirsi la testa e di lasciare costantemente il capo esposto al sole, i Persiani erano soliti coprirsi il capo e proprio per questo motivo avevano le ossa del cranio più fragili. A metà del XVII secolo, Francis Glisson, Professore di Fisica presso l'università di Cambridge, osservò, nel suo trattato sul rachitismo, come la malattia fosse comune fra i bambini e i neonati figli di contadini, che ricevevano un'alimentazione adeguata (che comprendeva fra l'altro uova e burro) ma vivevano in zone fredde e piovose ed erano costretti a trascorrere al chiuso la maggior parte della stagione invernale [11].

Sintesi cutanea della vitamina D

La *Commission Internationale de l'Eclairage* (CIE) [12] descrive la radiazione rilevante per la produzione di vitamina D in termini di spettro di azione (ossia, l'efficacia di ciascuna lunghezza d'onda nella sintesi cutanea della vitamina D) come un intervallo spettrale compreso di 255-330 nm, con un picco massimo corrispondente a circa 295 nm (UVB). Un'esposizione alla radiazione UVB tale da indurre la colorazione rosata tipica di un leggero eritema per 15-20 minuti è in grado di stimolare una produzione di vitamina D pari a circa 250 mg (10,000 IU) [13] e [14].

Il precursore biologico della vitamina D, il 7-deidrocolesterolo, presente nella membrana cellulare tanto dei cheratinociti dello strato basale che di quello spinoso e nei fibroblasti, viene convertito in pro-vitamina D_3 . La vitamina D_3 sintetizzata al livello cutaneo viene rilasciata attraverso la membrana cellulare ed entra nella circolazione sistemica, legata ad una proteina trasportatrice specifica (*vitamin D binding protein* o DBP) [15]. Le concentrazioni di vitamina D_3 nel siero raggiungono il picco massimo fra le 24 e le 48 ore successive all'esposizione alla radiazione UV [13]; dopo il picco, i livelli di vitamina D_3 diminuiscono esponenzialmente, con un'emivita di circa 36-78 ore [13] e [14]. Trattandosi di una molecola liposolubile, la vitamina D_3 può essere assorbita dalle cellule adipose e immagazzinata nel grasso sottocutaneo o omentale per un uso successivo [16]. La ridistribuzione di vitamina D_3 nel tessuto adiposo prolunga la sua emivita totale, estendendola a circa due mesi, come dimostrato dagli studi condotti sul personale in servizio sui sottomarini [17] [18] e [19].

Una volta entrata in circolazione, la vitamina D viene convertita tramite 25-idrossilasi epatica in calcidiolo [abbreviato come 25(OH)D, conosciuto anche 25-idrossivitamina D, calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo]. Il livello di calcidiolo circolante è uno degli indicatori dello stato di approvvigionamento corporeo di vitamina D, che riflette sia la quantità di vitamina D prodotta tramite esposizione ai raggi ultravioletti che quella assunta tramite la dieta. L'emivita del calcidiolo nel siero è di circa 15 giorni [2], il composto non è biologicamente attivo, tranne che a livelli molto elevati e non fisiologici [20]. Quando necessario, il calcidiolo viene convertito dai reni nella sua forma attiva, il calcitriolo [abbreviato come $1,25(OH)_2D$, conosciuto anche come 1,25-diidrossivitamina D o 1,25-diidrossicolecalciferolo]. Il processo di conversione di calcidiolo in calcitriolo viene regolato dall'ormone paratiroideo, i cui livelli cominciano ad innalzarsi in corrispondenza di livelli di calcidiolo pari o inferiori a 75 nmol/L. Nonostante questo, un apporto insufficiente di vitamina D riduce il livello di calcitriolo circolante [16]. I livelli di calcitriolo vengono influenzati negativamente anche dalla bassa quantità di nefroni disponibili per la conversione, dall'alta concentrazione del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) nel siero, nonché da alti livelli di citochine infiammatorie come l'interleuchina 1 (IL-1), IL-6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF- α) [19] e [21].

È importante ricordare che, per bilanciare la sintesi cutanea di vitamina D_3 , la provitamina D_3 può essere convertita in due elementi biologicamente inerti, il lumisterolo e il tachisterolo, tramite un meccanismo di feedback (o retroattivo), questo permette di evitare che si possa raggiungere una dose eccessiva di vitamina D_3 tramite la sola esposizione al sole. Dopo un periodo di esposizione sufficiente a produrre un lieve eritema (ossia, dopo il tempo necessario perché la pelle si arrossi leggermente per le 24 ore successive all'esposizione) la concentrazione di provitamina D_3 raggiunge i livelli massimi e una ulteriore esposizione ai raggi UV porta solo alla produzione dei due elementi inerti [2].

Fonti alimentari e integratori

La vitamina D è disponibile in due forme distinte: ergocalciferolo (o vitamina D₂) e colecalciferolo (o vitamina D₃). L'esposizione al sole fornisce vitamina D soltanto nella forma D₃, mentre le fonti alimentari possono fornire entrambe le forme di vitamina D, che sono da molti considerate equivalenti e interscambiabili [22] [23] e [24]. Esistono tuttavia diversi argomenti a sfavore della tesi che vede le due forme di vitamina D come equivalenti: anzitutto la loro efficacia nell'innalzare i livelli di calcidiolo nel siero è molto diversa, vi è poi la minore capacità dei metaboliti della vitamina D₂ di legarsi alla proteina trasportatrice specifica, nonché la minore durata di conservazione della forma D₂. Nonostante queste argomentazioni, ancora oggi la maggior parte delle preparazioni a base di vitamina D disponibili in ambito farmaceutico usano la forma D₂ e non la versione D₃.

Gli integratori multi-vitaminici possono contenere sia vitamina D₂ che vitamina D₃, ma la maggior parte delle compagnie che producono questo tipo di integratori sta riformulando i propri prodotti per includere la vitamina D sotto forma di vitamina D₃ [25].

Le fonti naturali di vitamina D sono limitate e comprendono alimenti come l'olio di fegato di merluzzo, i formaggi, le uova, il fegato di bovino e pesci come lo sgombrò, il salmone e il tonno; tuttavia poiché molti individui non riescono ad ottenere un quantitativo sufficiente di vitamina D da fonti alimentari naturali, in molti paesi è prassi arricchire con vitamina D alimenti come succo d'arancia, latte, yogurt e cereali. Sul mercato sono inoltre disponibili molti integratori di vitamina D a buon mercato, sia sotto forma di vitamina D₃ che di vitamina D₂, con o senza l'aggiunta di calcio [26] e [27].

Livelli di vitamina D

Fino a poco tempo fa, la comunità medica ha impiegato valori di riferimento differenti per definire la carenza di vitamina D [28]; la prassi più diffusa è stata quella di usare livelli di calcidiolo pari a 50 nmol/L di come soglia per definire la carenza, ma alcuni studi hanno suggerito l'uso di 37,5 nmol/L come valore di riferimento per la carenza di vitamina D [29] [30] e [31]. Ulteriori studi indicano livelli di calcidiolo pari a 75 nmol/L o superiori come sufficienti per lo svolgimento di tutte le funzioni fisiologiche legate alla vitamina D, suggerendo che questi livelli siano da considerarsi ottimali [32] [33] [34] [35] e [36].

Fattori che influenzano i livelli di vitamina D

Le carenze nutritive sono generalmente il risultato di una dieta inadeguata o poco bilanciata, di problemi di assorbimento, di un aumentato fabbisogno dello specifico nutriente o di una aumentata escrezione dello stesso. La carenza di vitamina D può verificarsi quando, per periodi prolungati, l'assunzione tramite la dieta è inferiore a quella consigliata, quando l'esposizione alla luce solare è limitata, quando il sistema renale non è in grado di convertire il calcidiolo nella sua forma attiva o quanto

il tratto digerente non è in grado di assorbire adeguatamente la vitamina D introdotta tramite la dieta. Regimi alimentari come quelli associati all'allergia ai latticini o all'intolleranza al lattosio, nonché diete vegetariane e vegane sono associate a livelli insufficienti di vitamina D [37].

Per quanto riguarda la produzione di vitamina D al livello cutaneo, essa dipende da numerosi fattori quali: *latitudine, stagione dell'anno, ora del giorno, condizioni atmosferiche* (presenza di nuvole), *livello di inquinamento dell'aria* e il grado di *rifrazione terrestre*; tutti questi elementi possono infatti influire sulla quantità di radiazione UVB che raggiunge effettivamente la superficie cutanea esposta [38] [39] [40] e [41].

Altri fattori che influiscono sulla produzione di vitamina D al livello cutaneo rientrano nel gruppo delle variabili individuali come *l'età* poiché le persone più anziane hanno una pelle più sottile, esse hanno una ridotta capacità di sintetizzare vitamina D [7] [38] e [39]; inoltre, tanto i soggetti *obesi* che gli individui sovrappeso esibiscono livelli ridotti di vitamina D [42]. È importante notare che anche il *tipo di pelle* di un individuo contribuisce a determinare l'efficacia del processo di produzione di vitamina D: tipi di pelle molto chiari (fototipo I) producono un quantitativo di vitamina D fino a sei volte superiore a quello prodotto da individui con pelli più scure (fototipo VI). Ulteriori fattori che influenzano il processo di sintesi della vitamina D sono le abitudini relative all'abbigliamento, lo stile di vita, il posto di lavoro (interno vs esterno) e le abitudini di esposizione al sole [38], [39], [40] e [41].

Infine, alcune abitudini ormai comuni come l'uso di creme solari o l'uso di lettini abbronzanti possono influenzare la produzione di vitamina D; tuttavia, sebbene le creme solari siano in grado di bloccare efficacemente la radiazione UVB, non è del tutto chiaro se la pratica di applicare creme solari sia in grado di causare carenza di vitamina D ed in ogni caso sono estremamente rari i casi di individui che usano creme solari applicandole ad ogni zona del

corpo in ogni situazione di permanenza all'esterno. Nei periodi e nelle aree geografiche in cui la temperatura e il livello di irradiazione solare sono alti a sufficienza da far sì che la maggior parte della popolazione applichi una crema solare, la popolazione esibisce comunque livelli di vitamina D più che sufficienti [39], [40] e [41]. L'abitudine all'uso di lettini abbronzanti è un argomento piuttosto controverso dal punto di vista dermatologico, ma gli individui che fanno uso regolare di lettini abbronzanti che emettono radiazione UVB sono più propensi ad avere concentrazioni più alte di calcidiolo rispetto a coloro che non hanno questa abitudine. Attualmente è diffusa la pratica di scoraggiare l'uso di questi dispositivi per il rischio di melanoma e di altri tumori cutanei [43].

Vitamina D e pelle: oltre i processi di sintesi e metabolismo

La pelle rappresenta un caso piuttosto singolare, poiché è l'unica fonte corporea di vitamina D ma è anche in grado di rispondere all'esposizione al metabolita attivo, il calcitriolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$); tanto il calcitriolo quanto il suo recettore (VDR) giocano un ruolo essenziale al livello cutaneo.

Differenziazione e proliferazione cutanea

Sia il calcio che il calcitriolo svolgono importanti (e interconnesse) funzioni nella regolazione del processo di differenziazione cutanea: il calcitriolo aumenta l'espressione di involucrina, transglutaminasi, loricrina e filaggrina, inoltre stimola la formazione dell'involucro cellulare corneificato inibendo al tempo stesso la proliferazione [44] e [45]. Questi effetti sono dovuti, almeno in parte, alla capacità del calcitriolo di aumentare i livelli di calcio intracellulare raggiunti per induzione del recettore di calcio [46] e fosfolipasi C [47], che sono fondamentali per rendere il calcio capace di stimolare la differenziazione dei cheratinociti [48] e [49]. Topi privi del recettore VDR mostrano una differenziazione epidermica anomala, che si manifesta con una riduzione dei livelli di involucrina e loricrina e la perdita di granuli di cheratoialina [50] e [51].

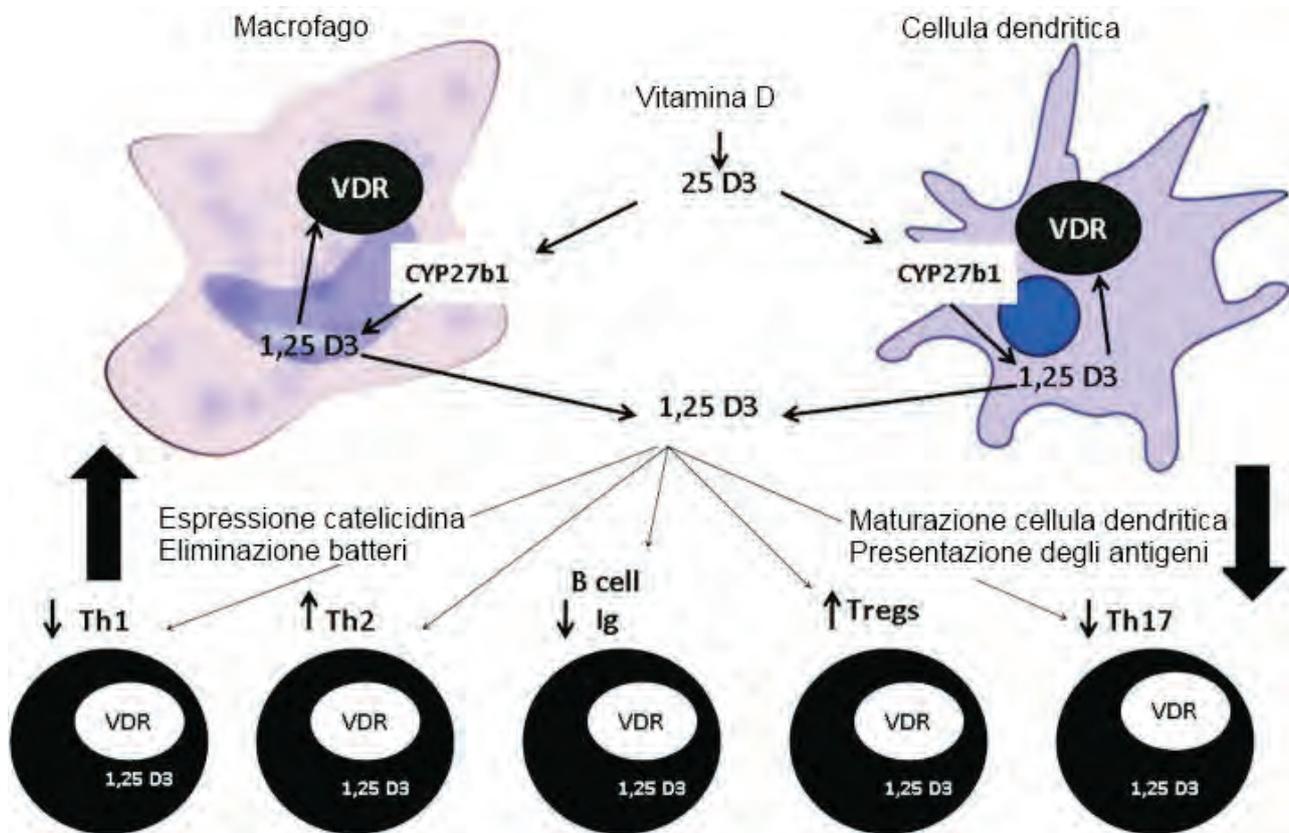
Effetti antimicrobici cutanei

Il calcitriolo e il suo recettore regolano il trattamento dei glucosilceramidi, essenziali per la formazione della barriera cutanea che rappresenta la principale difesa della pelle; inoltre essi stimolano il recettore di tipo Toll 2 (TLR2) e il co-recettore CD14, che innescano la risposta immunitaria innata al livello cutaneo [53]. L'attivazione di questi recettori porta all'induzione di CYP27B1, che stimola la produzione di catelicidina, un peptide con azione antimicrobica in grado di eliminare gli organismi invasori [53] e [54]. I topi privi del recettore VDR o dell'enzima CYP27B1 mostrano un ridotto contenuto di lipidi dei corpi lamellari con conseguente formazione di una barriera permeabile difettosa [52] e risposta inadeguata del sistema immunitario di fronte alle infezioni da parte di agenti esterni [53].

Vitamina D e immunità innata cutanea

Il legame storico tra la vitamina D e la funzione immunitaria innata ha avuto origine a partire dalle osservazioni relative all'uso dell'olio di fegato di merluzzo come trattamento per la tubercolosi (TB) [54]. Molti studi recenti si sono concentrati sui meccanismi della macchina cellulare sottesi all'azione che la vitamina D ha sui patogeni che causano la TB, ossia il *Mycobacterium tuberculosis* (*M. TB*). Il primo di questi studi, condotto 25 anni fa, ha dimostrato come il calcitriolo sia in grado di ridurre la proliferazione di *M. TB* nei macrofagi, effetto potenziato dall'interferone gamma (IFN γ), già conosciuto per la sua capacità di stimolare i macrofagi [55]. Tuttavia, il passo avanti più importante nella comprensione dei meccanismi sottesi alla capacità della vitamina D di stimolare la risposta antibatterica nei confronti della TB ha origine in studi molto più recenti, volti a delineare le modalità tramite le quali monociti e macrofagi, cellule chiave nell'eliminazione dei batteri, rispondono all'incontro con *M. TB* [56]. I dati suggeriscono che i monociti promuovano l'attivazione localizzata della vitamina D, in risposta a *M. TB*; il calcitriolo risultante si lega al recettore VDR endogeno e in questo modo la vitamina D può modulare l'espressione genetica in risposta alla sfida immunitaria rappresentata da *M. TB*, un meccanismo intracrinico ben noto [57] e [58]. Le analisi funzionali mostrano che l'induzione della catelicidina mediata dal calcidiolo coincide con una più efficace eliminazione di *M. TB* nei monociti. È stato dimostrato che variazioni naturali nei livelli di calcidiolo nel siero sono correlate all'induzione dell'espressione di catelicidina [59]. La conclusione evidenziata da questi studi è stata che le persone con bassi livelli di calcidiolo sono meno in grado di sostenere l'attivazione antibatterica dei monociti e possono quindi essere esposte ad un maggiore rischio di infezione. Per contro, l'uso di supplementi in individui carenti di vitamina D si è dimostrato capace di migliorare l'induzione di catelicidina mediata dai recettori TLR [60] e rappresenta quindi una possibile difesa contro il rischio di infezione.

APPROFONDIMENTO



Studi clinici hanno dimostrato come il ruolo giocato dalle citochine secrete dai linfociti T sia fondamentale nella modulazione della produzione di catelicidina mediata dalla vitamina D [61]; infatti, la produzione di citochine da parte dei monociti potrebbe rivelarsi fondamentale per il metabolismo intracrina della vitamina D in questo tipo di cellule [62] e [63]. È perciò probabile che la capacità di fornire una risposta adeguata alle infezioni sia fortemente dipendente dalla disponibilità di vitamina D, con modulazioni aggiuntive di questa risposta da parte delle altre componenti del sistema di risposta immunitaria umana.

La vitamina D è anche in grado di influenzare le risposte immunitarie innate agli agenti patogeni, intervenendo sulla presentazione degli antigeni da parte dei macrofagi o delle cellule dendritiche (DC). È noto che queste cellule esprimono recettori VDR [64] e il trattamento con calcitriolo ha dimostrato di poter inibire la maturazione delle DC, sopprimere la presentazione degli antigeni e promuovere la risposta tollerogena dei linfociti T [65] e [66].

Vitamina D e immunità adattativa cutanea

I primi studi condotti sulla relazione fra vitamina D e sistema immunitario hanno messo in luce l'espressione del VDR tanto nei linfociti T che nei linfociti B [67]; in particolare, l'espressione di VDR da parte di questi linfociti si è rivelata funzionale sul piano immunologico solo in cellule attive proliferanti, il che suggerisce un effetto anti-proliferazione del calcitriolo su queste cellule [68]. L'obiettivo principale del calcitriolo sembrano essere i linfociti T *helper*, nei quali esso è in grado tanto di sopprimere la proliferazione quanto di modulare la produzione di citochine [69]. L'attivazione dei linfociti T *naive* da parte degli antigeni porta alla differenziazione di queste cellule in sottogruppi con profili distinti dal punto di vista delle citochine espresse: Th1 (IL-2, IFN γ , fattore di necrosi tumorale) e Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) che supportano rispettivamente l'attività immunitaria cellulare e quella umorale [70] e [71].

il calcitriolo inibisce le citochine Th1 [72], mentre promuove l'espressione di citochine Th2 [73]. Esiste poi un terzo gruppo di linfociti T *helper* influenzati

APPROFONDIMENTO

dalla vitamina D: i linfociti Th17 che secernono interleuchina 17 (IL-17). Topi NOD ai quali viene somministrato calcitriolo esibiscono livelli ridotti di IL-17 [74] e la soppressione dell'autoimmunità murina retinica mediata dal calcitriolo sembra comprendere l'inibizione dell'attività di Th17 [75]. Studi recenti hanno mostrato come il calcitriolo sopprima la produzione di IL-17 tramite soppressione genica trascrizionale del gene associato [76].

Un altro gruppo di linfociti T noti per essere indotti dal calcitriolo sono i linfociti T regolatori (Tregs) [77]; sebbene essi facciano parte della famiglia delle cellule T, il compito dei Treg è quello di sopprimere la risposta immunitaria degli altri linfociti T come parte del meccanismo di controllo che impedisce che si verifichino risposte immunitarie eccessivamente aggressive o risposte autoimmuni [78]. Studi recenti hanno sottolineato l'importanza dei Treg nella mediazione dell'attività immunoregolatrice della vitamina D. La somministrazione sistemica di calcitriolo a pazienti sottoposti a trapianto renale si è mostrata capace di incrementare il numero di Treg [79].

Gli studi condotti fino ad ora sull'interazione fra vitamina D e funzionalità dei linfociti T si sono concentrati principalmente sulla risposta di queste cellule al composto attivo, ossia il calcitriolo, tuttavia è ancora poco chiaro il meccanismo tramite il quale le variazioni nei livelli di vitamina D si ripercuotono sui linfociti T, a dispetto dei dati che collegano specifici livelli di calcidiolo con specifiche popolazioni di linfociti T [56]. Ad esempio, nei pazienti affetti da sclerosi multipla il livello di calcidiolo circolante è stato mostrato essere correlato all'attività Treg [80] e [81]. Ci sono quattro potenziali meccanismi di azione tramite i quali il calcidiolo nel siero può influenzare la funzionalità dei linfociti T:

- (i) azione diretta mediata tramite il livello sistemico di calcitriolo;
- (ii) azione indiretta sulla presentazione degli antigeni ai linfociti, tramite espressione localizzata di CYP27B1 da parte delle cellule dendritiche e sintesi intracrina di calcitriolo;
- (iii) azione diretta del calcitriolo sui linfociti T a seguito della sintesi della forma attiva della vitamina D da parte di monociti o cellule dendritiche che esprimono CYP27B1 - un attività paracrina;
- (iv) conversione intracrina di calcidiolo in calcitriolo da parte dei linfociti T.

Al momento non è chiaro se uno o più di questi meccanismi influenzino la regolazione di specifici tipi di linfociti T: ad esempio, è possibile che gli effetti del calcitriolo sui Treg si verifichino indirettamente, tramite azione sulle cellule dendritiche [82], ma potrebbero anche essere il risultato di un'azione diretta sui Treg [83]. In ogni caso, poiché le cellule dendritiche esprimono anche CYP27B1 [84] esse potrebbero fare da tramite per gli effetti del calcidiolo sui Treg. È interessante notare come molti studi abbiano descritto l'espressione di CYP27B1 da parte dei linfociti T [85], il che suggerisce che il calcidiolo ha anche la capacità di agire su queste cellule tramite meccanismi intracrinici, sebbene non sia ancora chiaro quanto questo dato possa rivelarsi rilevante rispetto a specifiche tipologie di linfociti T [56].

Sebbene l'espressione di VDR da parte dei linfociti B sia un fenomeno noto da anni [67], la capacità del calcitriolo di sopprimere la proliferazione dei linfociti B e la produzione di immunoglobulina (Ig) era considerata fino ad ora il prodotto di un effetto indiretto mediato dai linfociti T *helper* [68]. Tuttavia, studi più recenti hanno confermato gli effetti diretti del calcitriolo sull'omeostasi dei linfociti B [86], con effetti marcati come l'inibizione dei plasmociti e la differenziazione delle cellule memoria. Questi effetti si aggiungono alle prove a sostegno del ruolo giocato dalla vitamina D nei disordini autoimmuni mediati dai linfociti B, come il lupus sistemico eritematoso. Altri tipi di linfociti B noti per essere modulati dal calcitriolo sono IL-10 [87] e CCR10 [88], il che suggerisce che il repertorio di risposte dei linfociti B alla vitamina D si estenda ben oltre i suoi effetti sulla proliferazione di questi linfociti e sulla sintesi dell'immunoglobulina [56].

desamix effe

0,3% + 1% crema
desametasone+clotrimazolo

antiinfiammatorio
antifungino
antibatterico



Attivo contro staphylococcus aureus
streptococcus pyogenes

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DESAMIX EFFE 0,3% + 1% CREMA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono: Principi attivi: DESAMETASONE 0,3 g, CLOTRIMAZOLO 1,0 g.

Eccipienti: contiene alcool cetilico.

3. FORMA FARMACEUTICA: Crema.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche:

A scopo preventivo e curativo di infezioni sovrapposte, in tutte le malattie cutanee, per le quali è indicata una terapia topica steroidea.

In tutte le micosi superficiali primitive o secondarie, sostenute da Epidermophyton, Trichophyton, Microsporium, Candida e Malassezia furfur: tinea pedis (piede d'atleta), tinea corporis, tinea inguinale (eczema marginato di Hebra), candidosi (intertrigini inguinali, sottomammare, ascellari, interdigitali, boccarola), pityriasis versicolor. Nelle piodermiti primitive (impetigine, ostiolo follicolite, intertrigini).

Nell'eritrasma (inguinale, ascellare, interdigitale).

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

Applicare la crema sulle lesioni 2-3 volte al giorno, frizionando delicatamente.

Il trattamento va protratto per almeno 5 giorni dopo il conseguimento della guarigione clinica.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Affezioni dermatologiche quali: acne, rosacea, dermatiti periorali, lue, tubercolosi cutanea.

Malattie virali con localizzazione cutanea (ad. es. herpes simplex, varicella).

Reazioni cutanee alle vaccinazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

Nella primissima infanzia, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. L'applicazione epicutanea dei cortisonici nel trattamento di dermatosi estese e per periodi prolungati, può determinare un assorbimento sistemico; tale evenienza si verifica più facilmente quando si ricorra al bendaggio occlusivo. Nei neonati il pannolino può fungere da bendaggio occlusivo. L'uso, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

Analogo comportamento deve essere adottato in caso di sviluppo di microrganismi non sensibili e di infezioni secondarie. Dove debbano trattarsi lesioni estese con il bendaggio occlusivo è opportuno trattarle a zone successive onde evitare interferenze con l'omeostasi termica ed effetti sistemici dei componenti. DESAMIX EFFE non è per uso oftalmico. Questo medicinale contiene alcool cetilico. Può causare reazioni cutanee locali (ad. es. dermatiti da contatto).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

Non segnalate nelle comuni terapie di pertinenza.

4.6 Gravidanza e allattamento:

Nelle donne in stato di gravidanza, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:

DESAMIX EFFE non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati:

In corso di terapia cortisonica epicutanea, specie per trattamenti intensi e prolungati, possono manifestarsi alcuni dei seguenti effetti collaterali: sensazione di bruciore, prurito, irritazione, dermatite allergica da contatto, secchezza della pelle, atrofia cutanea, ipertricosi, eruzione acneica, ipopigmentazione; atrofia e strie localizzate alle zone intertriginose trattate per un lungo periodo di tempo con medicazione occlusiva.

4.9 Sovradosaggio:

Nell'eventualità di applicazioni prolungate su superfici estese (più del 10% della superficie corporea), su cute lesa o in presenza di bendaggio occlusivo possono manifestarsi, in seguito

ad assorbimento sistemico del desametasone, gli effetti caratteristici della corticoterapia sistemica, con inibizione dell'asse ipofisi-surrene e comparsa di ipercorticismi.

La sindrome di Cushing e la rarissima ipertensione endocranica ne sono l'espressione clinica.

La scomparsa di questi sintomi si verifica in seguito ad interruzione del trattamento che deve essere progressiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

Il DESAMIX EFFE è costituito dall'associazione di un corticosteroide sintetico: il desametasone, con un antimicotico ad ampio spettro attivo anche nei confronti dei batteri Gram positivi: il clotrimazolo.

Il desametasone presenta una elevata attività antiallergica ed antiinfiammatoria, circa 30 volte superiore a quella dell'idrocortisone e circa 5 volte superiore a quella del prednisolone.

Il clotrimazolo è un derivato imidazolico per uso topico che presenta sia in vitro che in vivo una elevata attività nei confronti di una larga varietà di miceti, lieviti e muffe fra i quali funghi patogeni appartenenti ai generi: Trichophyton, Epidermophyton, Candida, Microsporium, Coccidioides Immitis, Histoplasma Capsulatum, Aspergillus, Malassezia furfur, ecc.

E' inoltre attivo nei confronti di: Staphylococcus aureus e Streptococcus Piogenes e sviluppa azione inibitrice e fungicida sul Trichomonas Vaginalis.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

I principi attivi presenti nel DESAMIX EFFE esercitano essenzialmente un effetto locale a livello della zona trattata e, nelle normali condizioni di impiego, il loro assorbimento è limitato a livello dell'epidermide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza:

Desametasone: Tossicità acuta: DL 50 (topo s.c.) sup. a 700 mg/kg; DL 50 (ratto s.c.) 120 mg/kg.

Clotrimazolo: Tossicità acuta: DL 50 (ratto p.o.) 708 mg/kg; DL 50 (topo p.o.) 903 mg/kg; DL 50 (coniglio p.o.) 1000 mg/kg.

Tossicità cronica: in seguito a somministrazione topica prolungata, il Clotrimazolo ha dimostrato buona tollerabilità sia a livello locale che sistemico.

Teratogenesi:

Desametasone: L'applicazione locale di corticosteroidi ad animali da laboratorio gravidi può indurre, in seguito ad assorbimento sistemico la comparsa di malformazioni fetali.

La trasferibilità del reperto alla specie umana non è dimostrata.

Clotrimazolo: Il Clotrimazolo non presenta, nei comuni animali da laboratorio, attività embriotossiche o teratogene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

Eccipienti: Alcool cetilico, alcool stearilico, paraffina liquida, polisorbato 60, sorbitan stearato, sorbitolo 70% non cristallizzabile, isopropile miristato, alcool benzilico, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità:

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità:

Validità: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione:

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

Tubetto in alluminio.

Tubo 30 g.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione:

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SAVOMA MEDICINALI S.p.A. - Via Baganza N. 2/A - 43125 PARMA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

022235042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo A.I.C. Gennaio 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Ottobre 2010

Regime di dispensazione: Classe C-RR
Prezzo al pubblico dal 01/01/2015: € 10,50



Ciclo vitale del capello

I risultati di studi su campioni *in vitro* supportano l'ipotesi che VDR giochi un ruolo determinante nel mantenimento postnatale del follicolo pilifero. Le cellule della papilla mesodermica e i cheratinociti della guaina epiteliale esterna esprimono VDR a vari livelli, a seconda dello stadio in cui si trova il follicolo. Tanto nella tarda fase anagen che nella fase catagen si nota un aumento di VDR, associato ad una ridotta proliferazione e ad una aumentata differenziazione dei cheratinociti, si pensa che questi cambiamenti promuovano il progredire del ciclo del follicolo pilifero [89]; tuttavia, pochi studi umani sono stati condotti sul ruolo della vitamina D nel ciclo vitale del capello.

Una potenziale applicazione per la vitamina D è il trattamento dell'alopecia indotta dalla chemioterapia. Il calcitriolo topico si è dimostrato un'efficace protezione contro l'alopecia da chemioterapia causata da paclitaxel e ciclofosfamide. Tuttavia, il calcitriolo topico non ha fornito alcuna protezione contro l'alopecia indotta da trattamenti chemioterapici basati una combinazione di 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide o su una combinazione di ciclofosfamide, metotrexato, e 5-fluorouracile, perciò è possibile che la capacità del calcitriolo di prevenire l'alopecia indotta dalla chemioterapia dipenda dal tipo di agenti chemioterapici usati. Va segnalato tuttavia che gli studi che hanno riportato l'assenza di effetto protettivo da parte del calcitriolo usavano campioni molto ridotti e potrebbero aver usato dosi di vitamina D insufficienti ad assicurare protezione contro l'alopecia da chemioterapia [90].

La ghiandola sebacea

È stato osservato che l'incubazione della linea cellulare della ghiandola sebacea umana con calcitriolo risulta in una soppressione della proliferazione cellulare che è dose-dipendente; tramite PCR *real-time* è stato dimostrato che gli elementi chiave che compongono il sistema vitamina D (VDR, D 25-idrossilasi o CYP2RI, 1 α -idrossilasi e 24-idrossilasi) vengono espressi in grande quantità in questo tipo cellule. Si è concluso quindi che la sintesi locale o il metabolismo dei metaboliti della vitamina D potrebbero rappresentare fattori molto importanti per la regolazione della crescita (e per molte altre funzioni cellulari) delle ghiandole sebacee e che le ghiandole sebacee rappresentano un ottimo obiettivo per la terapia con analoghi della vitamina D o per la modulazione farmacologica della sintesi del calcitriolo [91] e [92].

Foto-protezione

Per foto-danneggiamento si intende il danno cutaneo indotto dall'esposizione alla luce ultravioletta (UV). A seconda della dose, la radiazione UV può causare alterazioni del DNA, risposte infiammatorie, apoptosi delle cellule cutanee (morte cellulare), invecchiamento cutaneo e tumori cutanei. Esistono molteplici studi, principalmente condotti *in vitro* [93], [94], [95] e [96] o su topi, nei quali il calcitriolo è stato applicato sulla pelle prima o immediatamente dopo l'irradiazione [97] [98] che hanno dimostrato gli effetti foto-protettivi della vitamina D. Gli effetti documentati comprendono: riduzione delle alterazioni del DNA, riduzione dell'apoptosi, maggiore sopravvivenza delle cellule cutanee e ridotto eritema. I meccanismi sottesi a questi effetti osservati non sono ancora conosciuti, ma uno studio su topi ha scoperto che il calcitriolo è in grado di indurre l'espressione di metalotioneina (una proteina con funzione protettiva contro i radicali liberi e il danno ossidativo) nello strato germinativo dell'epidermide [93]. È anche stato ipotizzato che le attività non-genomiche della vitamina D, come le cascate di segnalazione cellulare che aprono i canali del calcio [100], possano contribuire all'effetto foto-protettivo [99].

Guarigione delle ferite

Il calcitriolo regola l'espressione della catelicidina (LL-37/hCAP18) [53] e [57], una proteina antimicrobica che media l'immunità innata al livello cutaneo promuovendo la guarigione delle ferite e la rigenerazione dei tessuti. Uno studio umano ha evidenziato come l'espressione della catelicidina sia sovraregolata (*upregulated*) durante le prime fasi del normale processo di guarigione delle ferite [58]. Altri studi hanno dimostrato che la catelicidina modula l'infiammazione cutanea [101], induce l'angiogenesi [102] e migliora la re-epitelizzazione (il processo di ricostruzione della barriera epidermica che ristabilisce una barriera funzionale per proteggere le cellule sottostanti dall'esposizione agli agenti esterni) [103]. È stato dimostrato che la forma attiva della vitamina D e i suoi analoghi sono in grado di sovraregolare l'espressione della catelicidina nei cheratinociti di coltura [58] e [104]. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per

APPROFONDIMENTO

determinare il ruolo della vitamina D nel processo di guarigione delle ferite e le sue funzioni in termini di barriera epidermica, nonché per accertare se l'integrazione con supplementi di vitamina D o il trattamento topico con vitamina D possano essere utili nella guarigione delle ferite di tipo chirurgico.

Vitamina D e patologie cutanee

Sulla base di quanto finora esposto circa il legame esistente tra vitamina D e pelle, è naturale tendere ad attribuire alla carenza di vitamina D l'origine di una lunga serie di disturbi tra cui i tumori cutanei, la psoriasi, l'ittiosi, le patologie cutanee di tipo autoimmune come la vitiligine, la sclerodermia e il lupus eritematoso sistemico, così come fenomeni quali la dermatite atopica, l'acne, l'alopecia, le infezioni e la foto-dermatite. Tuttavia, non ancora possibile accertare se sia la carenza di vitamina D a contribuire alla patogenesi di queste malattie o se essa rappresenti semplicemente la conseguenza dei processi infiammatori



caratteristici di queste patologie. Da una revisione sistematica di recente pubblicazione, comprendente 290 studi prospettici di coorte e 172 studi clinici randomizzati, sul profilo fisiologico collegato al rischio di malattia e/o allo stato infiammatorio, emerge un dato importante e oramai accertato: la carenza di vitamina D è un indicatore di cattiva salute [105], indipendentemente dal fatto che essa ne rappresenti la causa o semplicemente una condizione associata. Nella presente revisione saranno evidenziate le patologie dermatologiche più comunemente studiate.

Tumori cutanei

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito che la vitamina D possa avere un effetto protettivo, diminuendo il rischio di cancro e la mortalità ad esso associata [106], [107], [108], [109] e [110]. Livelli adeguati di vitamina D sono stati associati a una riduzione del rischio di sviluppare alcune forme tumorali, comprese quelle che colpiscono esofago, stomaco, colon, retto, cistifellea, pancreas, polmone, mammella, utero, ovaio, prostata, vescica, reni, epidermide,

APPROFONDIMENTO

tiroide e sistema emopoietico (ad esempio, il linfoma di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, mieloma multiplo) [110]. Per quanto riguarda i tumori cutanei, gli studi epidemiologici e gli studi clinici hanno dato risultati contraddittori: alcuni riferiscono un'associazione fra elevati livelli di vitamina D e rischio di tumori cutanei[111], altri mostrano una diminuzione del rischio di tumori cutanei[106], [107], [108], [109], altri ancora non rilevano alcuna associazione[106]. I dati più importanti a sostegno del ruolo giocato dalla vitamina D nella prevenzione dello sviluppo e della progressione dei tumori cutanei con alto tasso di mortalità riguardano il coinvolgimento della vitamina D nella regolazione di molteplici *pathway* di segnalazione associati ai processi di carcinogenesi[109], tra i quali l'inibizione del *pathway* di segnalazione Hedgehog (il *pathway* che si trova all'origine dello sviluppo dei basaliomi) e la sovraregolazione degli enzimi responsabili della riparazione per escissione di nucleotidi [106]. Inoltre la vitamina D induce l'arresto del ciclo cellulare, attiva il *pathway* dell'apoptosi, inibisce l'angiogenesi e altera l'adesione cellulare [108]. È importante ricordare che la metastasi del cancro dipende dal micro-ambiente circostante, dove i metaboliti della vitamina D giocano un ruolo chiave nella prevenzione di certi eventi molecolari associati alla progressione tumorale [109]. Tuttavia, l'elemento che più di tutti contribuisce a complicare l'associazione fra vitamina D e tumori cutanei è senza dubbio la radiazione ultravioletta B: infatti lo stesso spettro di radiazione ultravioletta che catalizza la produzione di vitamina D al livello cutaneo è anche responsabile per le alterazioni del DNA che possono condurre allo sviluppo di neoplasie cutanee. Esistono prove a supporto della tesi secondo la quale la vitamina D può giocare un ruolo determinante nei tumori cutanei non-melanoma (NMSC), inclusi il basalioma e il carcinoma spinocellulare, così come nella prevenzione del melanoma, tuttavia non esistono al momento prove dirette del suo effetto protettivo nei confronti di questo tipo di tumori [106].

Psoriasi

La psoriasi è un'inflammatione cronica della pelle, che interessa il 2-3% della popolazione mondiale e provoca notevole disagio a coloro che ne sono affetti. Sebbene la patogenesi della psoriasi non sia stata ancora del tutto compresa, i dati suggeriscono che l'alterazione della funzionalità delle cellule immunitarie della pelle, in particolare dei linfociti T, giochi un ruolo critico nello sviluppo della psoriasi [113].

Diversi studi si sono concentrati sull'individuare quale sia l'influenza della carenza di vitamina D nella psoriasi [114], [115] e [116] ma l'esatto meccanismo per mezzo del quale la carenza di vitamina D agisce all'interno di un quadro di patogenesi così complesso come quello della psoriasi non è ancora del tutto chiaro. Sono stati individuati diversi meccanismi di interazione, fra i quali la perdita della funzione anti-proliferativa della vitamina D, e si è osservato che i cheratinociti umani di coltura esposti al calcitriolo mostrano una marcata inibizione della crescita e una maturazione accelerata [117]. Inoltre, poiché l'inflammatione e l'angiogenesi rappresentano le pietre miliari della patogenesi della psoriasi[118] e [119], la perdita dell'attività antinfiammatoria e anti-angiogenetica della vitamina D [108] potrebbe rappresentare un'ulteriore spiegazione del ruolo che la sua carenza gioca nello sviluppo della psoriasi. Poiché è noto che il calcitriolo è in grado di sopprimere la proliferazione di Th1 e Th17[69], così come di indurre i Tregs [120], un altro possibile collegamento fra carenza di vitamina D e psoriasi potrebbe nascondersi nella proliferazione incontrollata di Th1 e Th17 da un lato e nell'inibizione dei Treg dall'altro. Il trattamento topico con calcipotriolo ha dimostrato di ridurre in modo significativo i livelli cutanei di defensina α umana (HBD) 2 e HBD3 così come di IL-17A, IL-17F e IL-8, che giocano un ruolo importante nel quadro della psoriasi [121], collegando ulteriormente la carenza di vitamina D allo sviluppo della psoriasi.

In considerazione del ruolo che si ipotizza venga svolto dalla vitamina D nella patogenesi della psoriasi, non c'è da stupirsi che essa rappresenti uno dei farmaci topici maggiormente prescritti, da sola o in combinazione con il betametasona, per il trattamento di questa malattia e sono numerosi ormai gli studi che documentano l'efficacia e la sicurezza dell'uso topico di calcipotriolo nel trattamento localizzato della psoriasi a placche [122], [123], [124], [125] e [126].

Acne e rosacea

L'acne vulgaris è una delle più comuni malattie della pelle e colpisce milioni di persone in tutto il mondo. L'inflammatione derivante dalla risposta immunitaria che ha per oggetto *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) ha un ruolo centrale nella patogenesi dell'acne. In un recente studio, è stato dimostrato che *P. acnes* è un potente induttore di Th17 e che il calcitriolo inibisce la differenziazione di Th17 indotta da *P. acnes*, esso va perciò considerato uno strumento efficace



nella gestione dell'acne [127]. In aggiunta, i sebociti sono stati identificati come reattivi al calcitriolo, il che significa che gli analoghi della vitamina D potrebbero rivelarsi molto efficaci nel trattamento dell'acne. In un altro studio di recente pubblicazione, è stato dimostrato come l'espressione di biomarcatori infiammatori possa essere influenzata dalla somministrazione di vitamina D a sebociti di coltura, ma non dalla somministrazione di VDR [128].

Per quanto riguarda la rosacea, uno studio ha rilevato livelli relativamente elevati di vitamina D nel siero di pazienti con rosacea, una diffusa condizione cronica della pelle che colpisce il volto; questo dato sembra suggerire che livelli elevati di vitamina D possono portare allo sviluppo della rosacea [129].

Alopecia

L'influenza della vitamina D sulla salute dei capelli potrebbe essere spiegata osservando come concentrazioni ottimali di vitamina D sembrano essere in grado di rallentare il processo di invecchiamento, compresi i suoi effetti sui capelli [130]. Recentemente è stato dimostrato che calcidiolo e VDR sono in grado di promuovere la capacità della É₂-catenina di stimolare la differenziazione dei follicoli [131]; inoltre, esistono numerosi dati provenienti da modelli animali che mostrano chiaramente come l'attivazione di VDR giochi un ruolo fondamentale nel ciclo vitale dei follicoli, in particolare nell'attivazione della fase anagen [132]. È interessante notare come, nei topi con ablazione VDR, una normalizzazione dell'omeostasi degli ioni minerali (tramite una dieta ricca di calcio e fosforo) non sia in grado di prevenire l'alopecia, il che suggerisce che il meccanismo sotteso all'alopecia non sia legato ai livelli di minerali quanto piuttosto ai livelli di vitamina D [133]. I dati più recenti suggeriscono anche che VDR sia in grado di regolare, direttamente o indirettamente, l'espressione dei geni connessi al ciclo del follicolo pilifero, tra cui la via di segnalazione del Hedgehog (*Hedgehog signaling pathway*) [134].

APPROFONDIMENTO



Un recente studio condotto su ottanta pazienti di sesso femminile ha dimostrato come bassi livelli di vitamina D₂ siano associati ai due tipi più comuni di perdita di capelli nelle donne, vale a dire *telogen effluvium* e alopecia androgenetica femminile. È stato più volte suggerito che lo screening per il livello di vitamina D e l'integrazione tramite supplementi a base di vitamina D potrebbe rivelarsi molto utile nella gestione di queste condizioni [135].

In contrasto con quanto osservato circa il ruolo di primo piano della vitamina D nella perdita di capelli, uno studio controllato contro placebo condotto su 26 pazienti ha dimostrato che il calcipotriolo non ha avuto alcun effetto sul rapporto telogen:anagen dopo 6 settimane di trattamento su pazienti con psoriasi del cuoio capelluto. È importante notare che l'effetto ottimale del calcipotriolo sulla psoriasi non è stato mai osservato prima delle 8 settimane di trattamento, perciò il *follow-up* dello studio in oggetto potrebbe essere stato troppo breve per poter rilevare un effetto del calcipotriolo sulla caduta dei capelli [136]. Tuttavia, recentemente è stato condotto uno studio trasversale su 296 pazienti di sesso maschile per esplorare una possibile associazione fra calvizie maschili e livelli di calcidiolo nel siero: lo studio ha concluso che la severità e l'estensione della calvizie non sembrano essere associati con i livelli di calcidiolo nel siero [130]. Le conclusioni dello studio hanno sollevato dubbi circa il reale influsso dei livelli di vitamina D sulla perdita di capelli e sono state formulate ipotesi sulla possibile natura intrinseca del fenomeno, che potrebbe essere legato al recettore stesso piuttosto che alla vitamina D.

Vitiligine

La vitiligine è una patologia della pigmentazione, caratterizzata da chiazze o macchie di forme e dimensioni diverse e prive di pigmentazione, causata dalla distruzione dei melanociti dell'epidermide [137].

La vitamina D protegge l'unità epidermica e ripristina l'integrità dei melanociti tramite molteplici meccanismi tra cui il controllo dei processi di attivazione, proliferazione e migrazione dei melanociti e la modulazione dell'attivazione dei linfociti T, che sembra essere correlata alla scomparsa dei melanociti caratteristica della vitiligine. I meccanismi tramite i quali la vitamina D agisce sui melanociti non sono ancora del tutto chiari ma si suppone che la vitamina D sia coinvolta nella fisiologia dei melanociti tramite la coordinazione delle citochine melanogeniche [probabilmente endotelina-3 (ET-3)] e tramite l'attività del sistema SCF/c-kit, che è uno dei più importanti regolatori della maturazione dei melanociti [138]. Inoltre, una delle ipotesi sull'origine dell'azione protettiva della vitamina D sulla pelle colpita da vitiligine riconduce questa capacità protettiva alle proprietà antiossidanti della vitamina D e alla sua funzione di regolazione delle specie reattive all'ossigeno (*Reactive Oxygen Species* o ROS), che vengono prodotte in eccesso dalla pelle dei soggetti con vitiligine [139]. La forma attiva della vitamina D riduce l'attività apoptotica indotta dalla radiazione UVB nei cheratinociti e nei melanociti [140], una delle cause della scomparsa dei melanociti [141]. Infine, la vitamina D potrebbe esercitare effetti immunomodulatori, inibendo l'espressione di IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β e regolare i processi di maturazione, differenziazione e attivazione delle cellule dendritiche [65], attenuando il *pathway* autoimmune responsabile della patogenesi della vitiligine.

APPROFONDIMENTO

A differenza di quanto accade per altre malattie autoimmuni, non è ancora chiaro se la carenza di vitamina D giochi un ruolo causale nello sviluppo della vitiligine. Nel 2010 Silverberg e Silverberg [142] hanno misurato i livelli di calcidiolo in 45 pazienti con vitiligine e il 55,6% di questi è risultato avere livelli insufficienti (22,5–75 nmol/L) mentre il 13,3% esibiva livelli molto bassi (<22,5 nmol/L), una scoperta che è stata poi confermata da studi successivi [143]. Un altro studio tuttavia, ha mostrato l'assenza di correlazione fra livelli di calcidiolo e vitiligine [144].

Indipendentemente dalla controversia esistente sul tema, gli analoghi della vitamina D₃ per uso topico sono da tempo parte dell'arsenale terapeutico per il trattamento della vitiligine. L'impiego degli analoghi della vitamina D in combinazione con PUVAol e calcipotriolo topico per il trattamento della vitiligine è stato documentato per la prima volta da Parsad et al. [145]. Successivamente sono stati condotti molteplici studi sul trattamento della vitiligine con analoghi della vitamina D (da soli o in combinazione con luce ultravioletta e/o analoghi dei corticosteroidi per migliorare la pigmentazione) [142], [146] e [147] ma i risultati sono stati inconcludenti [148], [149] e [150].

Pemfigo volgare e pemfigoide bolloso

Pemfigo volgare e pemfigoide bolloso sono patologie autoimmuni potenzialmente fatali, causate da acantolisi dei cheratinociti a seguito della produzione di anticorpi patogeni da parte dei linfociti B. La vitamina D potrebbe influenzare attivamente la regolazione immunitaria di tali malattie per via del suo coinvolgimento in molteplici processi di modulazione del sistema immunitario, tra cui l'apoptosi dei linfociti B, la differenziazione delle linfociti Th2 e la regolazione apoptotica degli enzimi e delle Treg. Studi recenti dimostrano che i pazienti con pemfigo volgare e pemfigoide bolloso hanno livelli significativamente più bassi di vitamina D rispetto ai controlli, indipendentemente da età, indice di massa corporea o abitudini di esposizione al sole [151] e [152]. Inoltre, è stato suggerito che il basso livello di vitamina D potrebbe spiegare la maggiore prevalenza di fratture in questi pazienti e che pertanto la carenza di vitamina D dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti ai quali devono essere somministrati corticosteroidi [152].

Dermatite atopica

La dermatite atopica (AD) è un comune tipo di eczema infiammatorio cronico. Molti studi hanno mostrato come il meccanismo sotteso a questa patologia sia un'iniziale disfunzione della barriera epidermica con conseguente attivazione del sistema immunitario. Tanto gli studi condotti su animali quanto gli studi su caso e gli studi clinici randomizzati hanno suggerito che la vitamina D, per mezzo di diversi meccanismi tra cui l'immunomodulazione, possa essere in grado di alleviare i sintomi della dermatite atopica e la maggior parte di questi studi illustra una relazione inversamente proporzionale fra la gravità della dermatite atopica e i livelli di vitamina D. Inoltre, altri studi hanno dimostrato che negli individui affetti da dermatite atopica che presentano anche una carenza di vitamina D, la somministrazione di supplementi di vitamina D produce un miglioramento tempestivo e riduce la gravità della malattia [153] e [154].

La vitamina D dovrebbe essere sempre prescritta?

La risposta a questa domanda è ancora incerta ma è certamente raccomandabile eseguire controlli regolari sui livelli di vitamina D, con particolare attenzione nei confronti di quegli individui che sono a rischio di sviluppare una carenza, ossia le persone anziane, obese, con una scarsa esposizione al sole o con un alterato assorbimento; l'integrazione di vitamina D tramite supplementi potrebbe infatti rappresentare un importante trattamento coadiuvante in tutti quei casi in cui si verifica una sua carenza.

Conclusioni

In conclusione, si evince come il rapporto fra vitamina D e dermatologia sia molto stretto, perché da un lato la nostra pelle è una delle fonti di questa importante vitamina, mentre dall'altro i dati clinici indicano chiaramente che la vitamina D è fondamentale per il benessere della nostra pelle e che la sua

APPROFONDIMENTO

carezza può essere la causa di molte patologie dermatologiche. I fattori responsabili per il mantenimento di livelli ottimali di vitamina D sono molteplici e perciò nemmeno la permanenza in climi soleggiati può garantire un approvvigionamento ottimale, come documentato dai numerosi studi epidemiologici in merito alla carenza di questa vitamina condotti in aree vicine all'equatore [155], [156], [157] e [158]. Sulla base dei dati attualmente disponibili, è chiaro che l'integrazione con supplementi a base di vitamina D dovrebbe essere lo strumento principale per il raggiungimento di livelli ottimali e per evitare gli effetti deleteri legati alla sua carenza, tuttavia è necessaria ancora molta ricerca per gettare luce sui complessi legami fra carenza di vitamina D e malattie dermatologiche, nonché per creare linee guida chiare ed efficaci e raccomandazioni sulla sua possibile integrazione.

Conflitto di interesse

Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Aderenza alle linee guida etiche

Questo articolo non si è avvalso di studi su soggetti umani o animali.



RIFERIMENTI

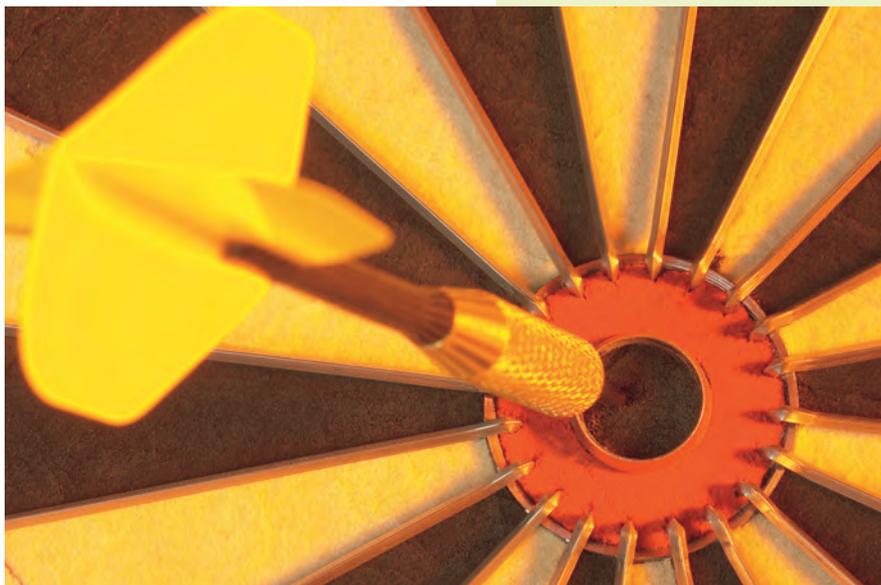
- [1] Norman A. Vitamin D. In: Bowman B.A., Russel R.E., editors. Present knowledge of nutrition. 8th ed. ILSI Press; Washington, DC: 2001. [chapter 13]
- [2] Vanchinathan V., Lim H.W. A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:372-380.
- [3] Bikle D.D. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347:80-89.
- [4] Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1535-1541.
- [5] Lehmann B., Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther.* 2010;23:2-12.
- [6] Reddy K.K., Gilchrist B.A. What is all this commotion about vitamin D? *J Invest Dermatol.* 2010;130:321-326.
- [7] Tsiaras W.G., Weinstock M.A. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derma Venereol.* 2011;91:115-124.
- [8] Armas L.G., Heaney R.P. Vitamin D: the iceberg nutrient. *J Ren Nutr.* 2011;21:134-139.
- [9] Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* 2008;127:256-262.
- [10] Gilchrist B.A. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:570S-577S.
- [11] Holick M.F., Vitamin D. In: Modern nutrition in health and disease. Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Ross A.C., editors. Lippincott; Williams & Wilkins: 1999. pp. 228-239.
- [12] CIE. Action spectrum for the production of previtamin D3 in human skin. Technical report 174; 2006.
- [13] Krause R., Bohring M., Hopfenmüller W., Holick M.F., Sharma A.M. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352:709-710.
- [14] Stamp T.C., Haddad J.G., Twigg C.A. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet.* 1977;1:1341-1343.
- [15] Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L., Holick M.F. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet.* 1982;1:74-76.
- [16] Zittermann A., Frisch S., Berthold H.K., Götting C., Kühn J., Kleesiek K. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular risk markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1321-1327.
- [17] Preece M.A., Tomlinson S., Ribot C.A., Pietrek J., Korn H.T., Davies D.M. Studies of vitamin D deficiency in man. *Q J Med.* 1975;44:575-589.
- [18] Dlugos D.J., Perrotta P.L., Horn W.G. Effects of the submarine environment on renal-stone risk factors and vitamin D metabolism. *Undersea Hyperb Med.* 1995;22:145-152.
- [19] Zittermann A., Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med.* 2008;29:423-432.
- [20] Shahriari M., Kerr P.E., Slade K., Grant-Kels J.E. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol.* 2010;28:663-668.
- [21] Antonucci D.M., Yamashita T., Portaloe A.A. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3144-3149.
- [22] Committee of Revision. Drug information for the health care professional. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention Inc.; 1997.
- [23] Institute of Medicine. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Vitamin D. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997. p. 250-87.
- [24] Medicines Commission. British Pharmacopoeia 1980. London, United Kingdom: Her Majesty's Stationery Office; 1980.
- [25] Houghton L.A., Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:694-697.
- [26] LoPiccolo M.C., Lim H.W. Vitamin D in health and disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26:224-229.
- [27] Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930.
- [28] Kull M., Jr, Kallikorm R., Tamm A., Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health.* 2009;19(9):22.
- [29] Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112:659-662.
- [30] MacFarlane G.D., Sackrison J.L., Jr, Body J.J., Ersfeld D.L., Fenske J.S., Miller A.B. Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:621-622.
- [31] Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998;351:805-806.
- [32] Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7:439-443.
- [33] Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J., Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116:634-639.
- [34] Bischoff-Ferrari H.A. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:614-619.
- [35] Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., Lips P., Meunier P.J., Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713-716.
- [36] Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
- [37] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
- [38] Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281.
- [39] Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010;2:482-495.
- [40] Greene-Finestone L.S., Berger C., de Groh M., Hanley D.A., Hidiroglou N., Sarafin K. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011;22:1389-1399.
- [41] Gozdzik A., Barta J.L., Wu H., Wagner D., Cole D.E., Vieth R. Low wintertime vitamin D levels in a sample of healthy young adults of diverse ancestry living in the Toronto area: associations with vitamin D intake and skin pigmentation. *BMC Public Health.* 2008;8:336.
- [42] Ardawi M.S., Qari M.H., Rouzi A.A., Maimani A.A., Raddadi R.M. Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2011;22:463-475.

- [43] Parkin D.M., Mesher D., Sasieni P. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011;105:S66–S69.
- [44] Bikle D.D., Pillai S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation. *Endocr Rev*. 1993;14:3–19.
- [45] Hawker N.P., Pennypacker S.D., Chang S.M., Bikle D.D. Regulation of human epidermal keratinocyte differentiation by the vitamin D receptor and its coactivators DRIP205, SRC2, and SRC3. *J Invest Dermatol*. 2007;127:874.
- [46] Ratnam A.V., Bikle D.D., Cho J.K. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 enhances the calcium response of keratinocytes. *J Cell Physiol*. 1999;178:188–196.
- [47] Pillai S., Bikle D.D., Su M.J., Ratnam A., Abe J. 1,25 Dihydroxyvitamin D upregulates the phosphatidylinositol signalling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C levels. *J Clin Invest*. 1995;96:602–609.
- [48] Tu C.L., Chang W., Bikle D.D. The extracellular calcium-sensing receptor is required for calcium-induced differentiation in human keratinocytes. *J Biol Chem*. 2001;276:41079–41085.
- [49] Xie Z., Bikle D.D. Inhibition of 1,25-dihydroxyvitamin-D-induced keratinocyte differentiation by blocking the expression of phospholipase C-gamma1. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1250–1254.
- [50] Bikle D.D., Elalieh H., Chang S., Xie Z., Sundberg J.P. Development and progression of alopecia in the vitamin D receptor null mouse. *J Cell Physiol*. 2006;207:340–353.
- [51] Xie Z., Komuves L., Yu Q.C., Elalieh H., Ng D.C., Leary C. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. *J Invest Dermatol*. 2002;118:11–16.
- [52] Oda Y., Uchida Y., Moradian S., Crumrine D., Elias P.M., Bikle D.D. Vitamin D receptor and coactivators SRC 2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1367–1378.
- [53] Schaubert J., Dorschner R.A., Coda A.B., Büchau A.S., Liu P.T., Kiken D. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2007;117:803–811.
- [54] Grad R. Cod and the consumptive: a brief history of cod-liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharm Hist*. 2004;46:106–120.
- [55] Rook G.A., Steele J., Fraher L., Barker S., Karmali R., O’Riordan J. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986;57:159–163.
- [56] Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:315–325.
- [57] Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173:2909–2912.
- [58] Gombart A.F., Borregaard N., Koefler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*. 2005;19:1067–1077.
- [59] Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770–1773.
- [60] Adams J.S., Ren S., Liu P.T., Chun R.F., Lagishetty V., Gombart A.F. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*. 2009;182:4289–4295.
- [61] Edfeldt K., Liu P.T., Chun R., Fabri M., Schenk M., Wheelwright M. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:22593–22598.
- [62] Krutzik S.R., Hewison M., Liu P.T., Robles J.A., Stenger S., Adams J.S. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol*. 2008;181:7115–7120.
- [63] Liu P.T., Schenk M., Walker V.P., Dempsey P.W., Kanchanapoomi M., Wheelwright M. Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One*. 2009;4:e5810.
- [64] Brennan A., Katz D.R., Nunn J.D., Barker S., Hewison M., Fraher L.J. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology*. 1987;61:457–461.
- [65] Penna G., Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*. 2000;164:2405–2411.
- [66] Adorini L., Penna G., Giarratana N., Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem*. 2003;88:227–233.
- [67] Provedimi D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221:1181–1183.
- [68] Lemire J.M., Adams J.S., Sakai R., Jordan S.C. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1984;74:657–661.
- [69] Lemire J.M., Adams J.S., Kermani-Arab V., Bakke A.C., Sakai R., Jordan S.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol*. 1985;134:3032–3035.
- [70] Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383:787–793.
- [71] Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:1357–1366.
- [72] Lemire J.M., Archer D.C., Beck L., Spiegelberg H.L. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*. 1995;125:1704S–1708S.
- [73] Boonstra A., Barrat F.J., Crain C., Heath V.L., Savelkoul H.F., O’Garra A. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*. 2001;167:4974–4980.
- [74] Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C., Aquilano F., Mariani R., Sanvito F. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol*. 2006;177:8504–8511.
- [75] Tang J., Zhou R., Luger D., Zhu W., Silver P.B., Grajewski R.S. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 2009;182:4624–4632.
- [76] Joshi S., Pantelena L.C., Liu X.K., Gaffen S.L., Liu H., Rohowsky-Kochan C. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol*. 2011;31:3653–3669.
- [77] Barrat F.J., Cua D.J., Boonstra A., Richards D.F., Crain C., Savelkoul H.F. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive

- drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med.* 2002;195:603-616.
- [78] Rudensky A.Y. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev.* 2011;241:260-268.
- [79] Ardalan M.R., Maljaei H., Shoja M.M., Piri A.R., Khosroshahi H.T., Noshad H. Calcitriol started in the donor, expands the population of CD4+ CD25+ T cells in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39:951-953.
- [80] Royal W., 3rd, Mia Y., Li H., Naunton K. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009;213:135-141.
- [81] Smolders J., Thewissen M., Peelen E., Menheere P., Tervaert J.W., Damoiseaux J. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2009;4:e6635.
- [82] Penna G., Amuchastegui S., Giarratana N., Daniel K.C., Vulcano M., Sozzani S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007;178:145-153.
- [83] Jeffery L.E., Burke F., Mura M., Zheng Y., Qureshi O.S., Hewison M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009;183:5458-5467.
- [84] Hewison M., Freeman L., Hughes S.V., Evans K.N., Bland R., Eliopoulos A.G. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003;170:5382-5390.
- [85] Sigmundsdottir H., Pan J., Debes G.F., Alt C., Habtezion A., Soler D. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol.* 2007;8:285-293.
- [86] Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179:1634-1647.
- [87] Heine G., Niesner U., Chang H.D., Steinmeyer A., Zügel U., Zuberbier T. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol.* 2008;38:2210-2218.
- [88] Shirakawa A.K., Nagakubo D., Hieshima K., Nakayama T., Jin Z., Yoshie O. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *J Immunol.* 2008;180:2786-2795.
- [89] Amor K.T., Rashid R.M., Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J.* 2010;16:3.
- [90] Wang J., Lu Z., Au J.L. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res.* 2006;23:2505-2514.
- [91] Reichrath J., Schuler Ch., Seifert M., Zouboulis Ch., Tilgen W. The vitamin D endocrine system of human sebocytes. *Exp Dermatol.* 2006;15:643.
- [92] Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol.* 2007;16:618-625.
- [93] Lee J., Youn J.I. The photoprotective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on ultraviolet light B-induced damage in keratinocyte and its mechanism of action. *J Dermatol Sci.* 1998;18:11-18.
- [94] Wong G., Gupta R., Dixon K.M., Deo S.S., Choong S.M., Halliday G.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:567-570.
- [95] De Haes P., Garmyn M., Degreef H., Vantieghem K., Bouillon R., Segaert S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2003;89:663-673.
- [96] Dixon K.M., Deo S.S., Wong G., Slater M., Norman A.W., Bishop J.E. Skin cancer prevention: a possible role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:137-143.
- [97] Dixon K.M., Deo S.S., Norman A.W., Bishop J.E., Halliday G.M., Reeve V.E. In vivo relevance for photoprotection by the vitamin D rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:451-456.
- [98] Gupta R., Dixon K.M., Deo S.S., Holliday C.J., Slater M., Halliday G.M. Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. *J Invest Dermatol.* 2007;127:707-715.
- [99] Mason R.S., Sequeira V.B., Dixon K.M., Gordon-Thomson C., Pobre K., Dilley A. Photoprotection by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D and analogs: further studies on mechanisms and implications for UV-damage. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:164-168.
- [100] Revelli A., Massobrio M., Tesarik J. Nongenomic effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3). *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9:419-427.
- [101] Heilborn J.D., Nilsson M.F., Kratz G., Weber G., Sorensen O., Borregaard N. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Invest Dermatol.* 2003;120:379-389.
- [102] Frohm M., Agerberth B., Ahangari G., Ståhle-Bäckdahl M., Lidén S., Wiggzell H. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem.* 1997;272:15258-15263.
- [103] Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., Krötz F., Zahler S., Gloe T. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest.* 2003;111:1665-1672.
- [104] Weber G., Heilborn J.D., Chamorro Jimenez C.L., Hammarsjö A., Törnmä H., Ståhle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol.* 2005;124:1080-1082.
- [105] Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89.
- [106] Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: Part II. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 817.e1-11; quiz 827-8.
- [107] Chiang K.C., Chen T.C. The anti-cancer actions of vitamin D. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13:126-139.
- [108] Picotto G., Liaudat A.C., Bohl L., Talamoni N.T. Molecular aspects of vitamin d anticancer activity. *Cancer Invest.* 2012;30:604-614.
- [109] Nemazannikova N., Antonas K., Dass C.R. Role of vitamin D metabolism in cutaneous tumour formation and progression. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65:2-10.
- [110] Glade MJ. Vitamin D: health panacea or false prophet? *Nutrition* 2012. pii: S0899-9007(12)00252-3.
- [111] Afzal S., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of non-melanoma and melanoma skin cancer: a prospective cohort study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:629-636.
- [112] Fitch E., Harper E., Skorcheva I., Kurtz S.E., Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent

- advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:461–467.
- [113] Cai Y., Fleming C., Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2012;9:302–309.
- [114] Gisondi P., Rossini M., Di Cesare A., Idolazzi L., Farina S., Beltrami G. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166:505–510.
- [115] Orgaz-Molina J., Buendia-Eisman A., Arrabal-Polo M.A., Ruiz J.C., Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:931–938.
- [116] El-Moaty Zaher H.A., El-Komy M.H., Hegazy R.A., Mohamed El Khashab H.A., Ahmed H.H. Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:840–842.
- [117] Holick M.F. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88:296–307.
- [118] Botti E., Spallone G., Caruso R., Monteleone G., Chimenti S., Costanzo A. Psoriasis, from pathogenesis to therapeutic strategies: IL-21 as a novel potential therapeutic target. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1861–1867.
- [119] Creamer D., Sullivan D., Bicknell R., Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis.* 2002;5:231–236.
- [120] Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E., Garaczi E., Shimada S., Stevens S.R. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol.* 2005;174:164–173.
- [121] Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Gross K., Bradac E., Büchau A. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide “Alarmin” expression in psoriasis. *PLoS One.* 2009;4:e6340.
- [122] Mason A., Mason J., Cork M., Hancock H., Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:799–807.
- [123] Prieto-Pérez R., Cabaleiro T., Daudén E., Ochoa D., Román M., Abad-Santos F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2013;14:1623–1634.
- [124] Ahn C.S., Awadalla F., Huang K.E., Yentzer B., Dabade T.S., Feldman S.R. Patterns of vitamin d analog use for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:906–910.
- [125] Mason A.R., Mason J.M., Cork M.J., Hancock H., Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169:519–527.
- [126] Oquendo M., Abramovits W., Morrell P. Topical vitamin D analogs available to treat psoriasis. *Skinmed.* 2012;10:356–360.
- [127] Agak G.W., Qin M., Nobe J., Kim M.H., Krutzik S.R., Tristan G.R. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):366–373.
- [128] Lee W.J., Choi Y.H., Sohn M.Y., Lee S.J., Kim do W. Expression of inflammatory biomarkers from cultured sebocytes was influenced by treatment with vitamin D. *Indian J Dermatol.* 2013;58:327.
- [129] Ekiz O., Balta I., Sen B.B., Dikilitaş M.C., Ozuğuz P., Rifaioğlu E.N. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013:28.
- [130] Bolland M.J., Ames R.W., Grey A.B., Home A.M., Mason B.H., Gamble G.D. Does degree of baldness influence vitamin D status? *Med J Aust.* 2008;189:674–675.
- [131] Hu L., Bikle DD, Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on β -catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A:237–41.
- [132] Demay M.B. The hair cycle and vitamin D receptor. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:19–21.
- [133] Li Y.C., Amling M., Pirro A.E., Priemel M., Meuse J., Baron R. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology.* 1998;139:4391–4396.
- [134] Teichert A., Elalieh H., Bikle D. Disruption of the hedgehog signaling pathway contributes to the hair follicle cycling deficiency in Vdr knockout mice. *J Cell Physiol.* 2010;225:482–489.
- [135] Rasheed H., Mahgoub D., Hegazy R., El-Komy M., Abdel Hay R., Hamid M.A. Serum ferritin and vitamin D in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;26:101–107.
- [136] van der Vleuten C.J., van de Kerkhof P.C. Management of scalp psoriasis: guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs.* 2001;61:1593–1598.
- [137] AlGhamdi K., Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:749–757.
- [138] Birlea S.A., Costin G.E., Norris D.A. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets.* 2008;9:345–359.
- [139] Alghamdi K., Kumar A., Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:750–758.
- [140] Mason R.S., Holliday C.J. 1,25-Dihydroxyvitamin D contributes to photoprotection in skin cells. In: Norman A., Bouillon R., Thomasset M., editors. *Vitamin D endocrine system: structural, biological, genetic and clinical aspects.* University of California; Riverside: 2000. pp. 605–608.
- [141] Huang C.L., Nordlund J.J., Boissy R. Vitiligo: a manifestation of apoptosis? *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:301–308.
- [142] Silverberg J., Silverberg A. A pilot study assessing the role of 25 hydroxyvitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:938–941.
- [143] Saleh H.M., Abdel Fattah N.S., Hamza H.T. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29:34–40.
- [144] Xu X., Fu W.W., Wu W.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in Chinese patients with vitiligo: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7:e52778.
- [145] Parsad D., Saini R., Verma N. Combination of PUVAsof and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology.* 1998;197:167–170.
- [146] Parsad D., Kanwar A.J. Topical vitamin D3 analogues in the treatment of vitiligo. *Pigm Cell Melanoma Res.* 2009;22:487–488.
- [147] Oh S.H., Kim T., Jee H., Do J.E., Lee J.H. Combination treatment of nonsegmental vitiligo with a 308-nm xenon chloride excimer laser and topical high-concentration tacalcitol: a prospective, single-blinded, paired, comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:428–430.
- [148] Area E., Taştan H.B., Erbil A.H., Sezer E., Koç E., Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol.* 2006;33:338–343.
- [149] Hartmann A., Lurz C., Hamm H., Bröcker E.B., Hofmann U.B. Narrow-band UVB311 nm vs.

- broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2005;44:736-742.
- [150] Ada S., Sahin S., Boztepe G., Karaduman A., Kölemen F. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:79-83.
- [151] El-Komy MH, Samir N, Shaker OG. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(7):859-63.
- [152] Marzano A.V., Trevisan V., Eller-Vainicher C., Cairolì E., Marchese L., Morelli V. Evidence for vitamin D deficiency and increased prevalence of fractures in autoimmune bullous skin diseases. *Br J Dermatol.* 2012;167:688-691.
- [153] Mutgi K., Koo J. Update on the role of systemic vitamin d in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:303-307.
- [154] Heimbeck I., Wjst M., Apfelbacher C.J. Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy.* 2013;68:906-910.
- [155] Aly WW, Hussein MA, Moahamed Ebeid S, Mortagy AK. Prevalence of vitamin D insufficiency among community dwelling elderly in Dakahlia as a representative of rural areas in Egypt. *Aging Clin Exp Res* 2013
- [156] Ragab W.S., Saleh W.F., Tawfik L.T. Vitamin D deficiency in postmenopausal Egyptian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123:75-76.
- [157] Amr N., Hamid A., Sheta M., Elsedfy H. Vitamin D status in healthy Egyptian adolescent girls. *Georgian Med News.* 2012;210:65-71.
- [158] Brink E.W., Aly H.E., Dakrouy A.M., Said A.K., Ghoneme F.M., Hussein M.A. The Egyptian National Nutrition Survey, 1978. *Bull World Health Organ.* 1983;61:853-860.



UN CARNEVALE FLUORESCENTE

Giungono alla nostra osservazione i bambini di tutta la classe di una scuola materna dove i piccoli pazienti hanno una età compresa da 3-5 anni. In occasione del Carnevale i bambini sono stati truccati per una festa in classe dalla maestra con un Giocattolo-cosmetici di una nota azienda che produce colori e che riporta sulla confezione da 0 a 3 anni. All'esame clinico, c'era assenza di sintomatologia, in quasi tutti i bambini, solo una bambina presentava sulla guancia truccata una eruzione papulo pomfoidica con evoluzione orticariode, ma all'esame alla luce di Wood si osservava una fluorescenza importante che ripeteva a stampo i disegni del trucco, di più con i colori giallo arancio ma anche con il verde e il bianco (contaminazione da pennello?). La fluorescenza era direttamente proporzionale al tempo di applicazione del trucco e era presente a 20,30,40 giorni.....

La fluorescenza è dovuta al colorante CI 59040 Solvent Green 7 (CAS 6358-69-6) colorante giallo arancio presente in entrambi i formulati giallo arancio che compare anche nella ingredient list sul packaging.

La Bestoil Pyranina 01 (solvent green CI59040) sulla scheda tecnica riporta chiaramente il fenomeno della fluorescenza ma la sperimentazione da parte dell'azienda è stata fatta su adulti, senza effettuare Fototest, anche se la confezione riporta un'età da 0-3 anni. Il colorante viene usato per tinture per capelli, per detersivi (vetri, pavimenti) ma non esistono dati scientifici sull'uso nei bambini e non è nota la via metabolica, il tempo di dimezzamento e come chelarlo a livello epidermico. L'azienda afferma di aver seguito le normative sia per i giocattoli, sia per i cosmetici e di essere a norma anche se si riferisce a una normativa vecchia del 2009, inoltre ha dichiarato che il Giocattolo - cosmetico viene prodotto in Cina e poi rientra in Italia per essere commercializzato. Il fornitore è una ditta di Firenze che ha certificato la fluorescenza del prodotto che sarebbe rimosso da una Soluzione di Bicarbonato di Sodio 2,5% tamponato a pH 8. ??

L'osservazione di nuovi allergeni emergenti in una società sempre più consumistica richiede da parte delle società scientifiche grande vigilanza e attenzione sia perché spesso i prodotti, per abbattere i costi, sono fabbricati all'estero dove i controlli sfuggono e non sono standardizzabili; sia perché oltre il rispetto delle normative esiste il rispetto della salute, soprattutto dei più piccoli.

Una società e una medicina che non rispetta i bambini è già fallita in partenza.



L'ATLANTE in dermatologia

I CASI CLINICI E DERMOSCOPICI

di Gian Luigi Giovane

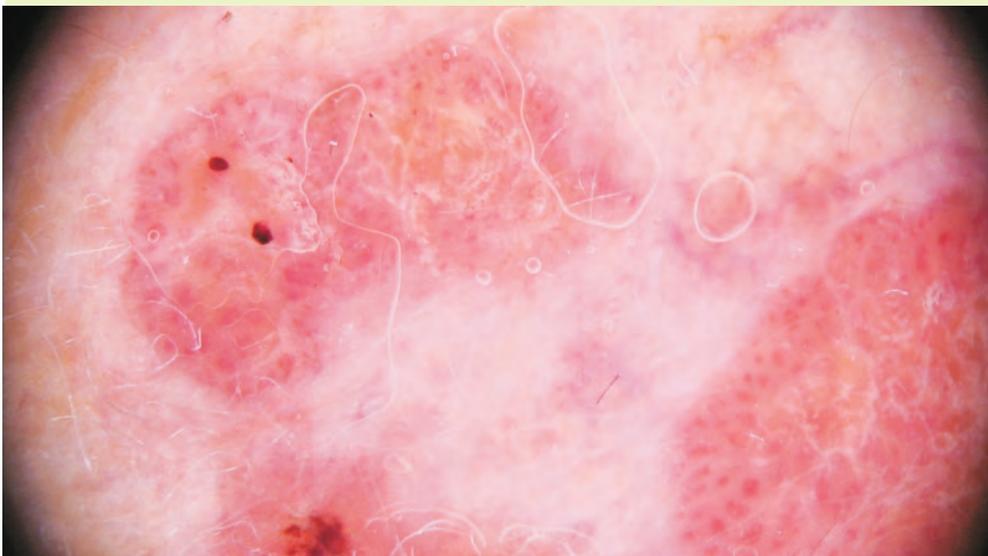


Melanoacantoma



Melanoacantoma

Morbo di Bowen



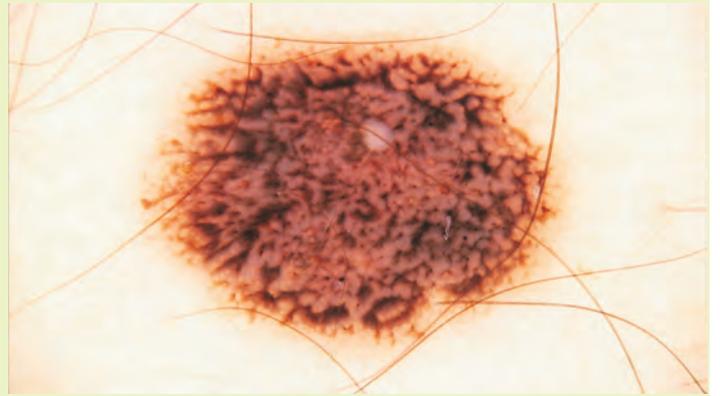
Morbo di Bowen

L'ATLANTE in dermatologia

Nevo di Spitz

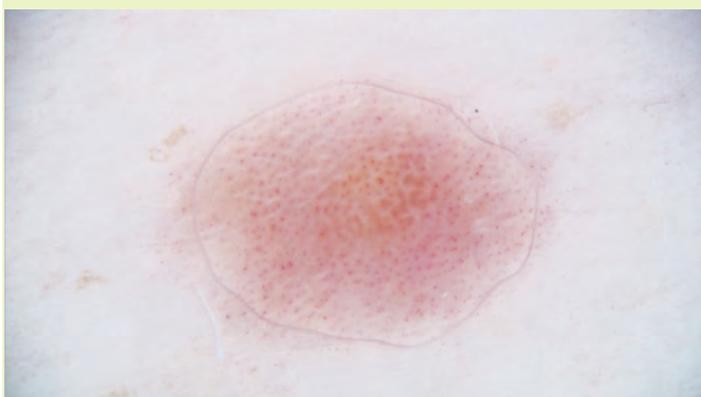


Nevo di Spitz Atipico



Nevo di Spitz Atipico

Tumore Glomico



Nevo di Spitz



L'ANGOLO DELL'ESPERTO



La Responsabilità Professionale del Dermatologo e del Medico Estetico

principi di base

Valerio Cirfera

Segretario AIDA e Coordinatore CeSIDeL "Vanni Labrini"

Centro Studi Italiano Dermatologia Legale

INTRODUZIONE

I profili di responsabilità professionale del dermatologo e del medico estetico non si discostano sostanzialmente da quelli tipici del medico in generale, riguardanti l'obbligo dell'informazione e quello del corretto svolgimento del suo operato nei confronti del proprio assistito; fa eccezione l'obbligo di risultato "gravante", secondo l'orientamento giurisprudenziale dominante, solo per i dermatologi e medici che eseguono interventi ad esclusiva finalità estetica. **Ad onor del vero dovranno essere affrontati anche profili particolari di responsabilità medica in riferimento alla qualifica di specialista o meno.** Negli ultimi quindici anni il contenzioso medico e chirurgico per responsabilità professionale è cresciuto a dismisura e di conseguenza si è avuto un incremento parallelo di controversie giudiziarie per il riconoscimento di eventuali colpe o casi di malpractice e/o malasana; secondo dati recenti delle Imprese di Assicurazione ANIA (triennio 2010-2012) le denunce in Italia per presunti esercizi professionali scorretti sono circa 32.000 ogni anno, anche se circa due terzi degli accusati vengono successivamente riconosciuti innocenti per l'infondatezza del teorema accusatorio e perchè di fatto il loro comportamento è stato

corretto. Molteplici sono le cause del fenomeno, non ancora ben delineato, ma quelle principali sono senza dubbio imputabili a tre categorie di fattori causali, riassumibili con la sigla **S. S. E.**, ossia fattori Sociali, Scientifico-Professionali ed Economici nell'ambito di un incremento assoluto delle prestazioni sanitarie rispetto al passato, in cui la durata della vita media

era certamente inferiore. La tematica è di scottante attualità e di estremo interesse perchè i progressi della scienza e della tecnologia ad essa applicata hanno ridotto il margine di scusabilità dell'errore del medico, evenienza, purtroppo, insopprimibile dell'agire umano; di conseguenza si è ampliato il campo di applicazione della responsabilità professionale all'esercizio della medicina, già di per se permeata da dubbi e incertezze quotidiane. Tali evenienze costituiscono le fondamenta del rischio medico e medico legale, intendendo con il primo concetto la probabilità percentuale del verificarsi di un evento avverso non dipendente dalla condotta professionale in risposta

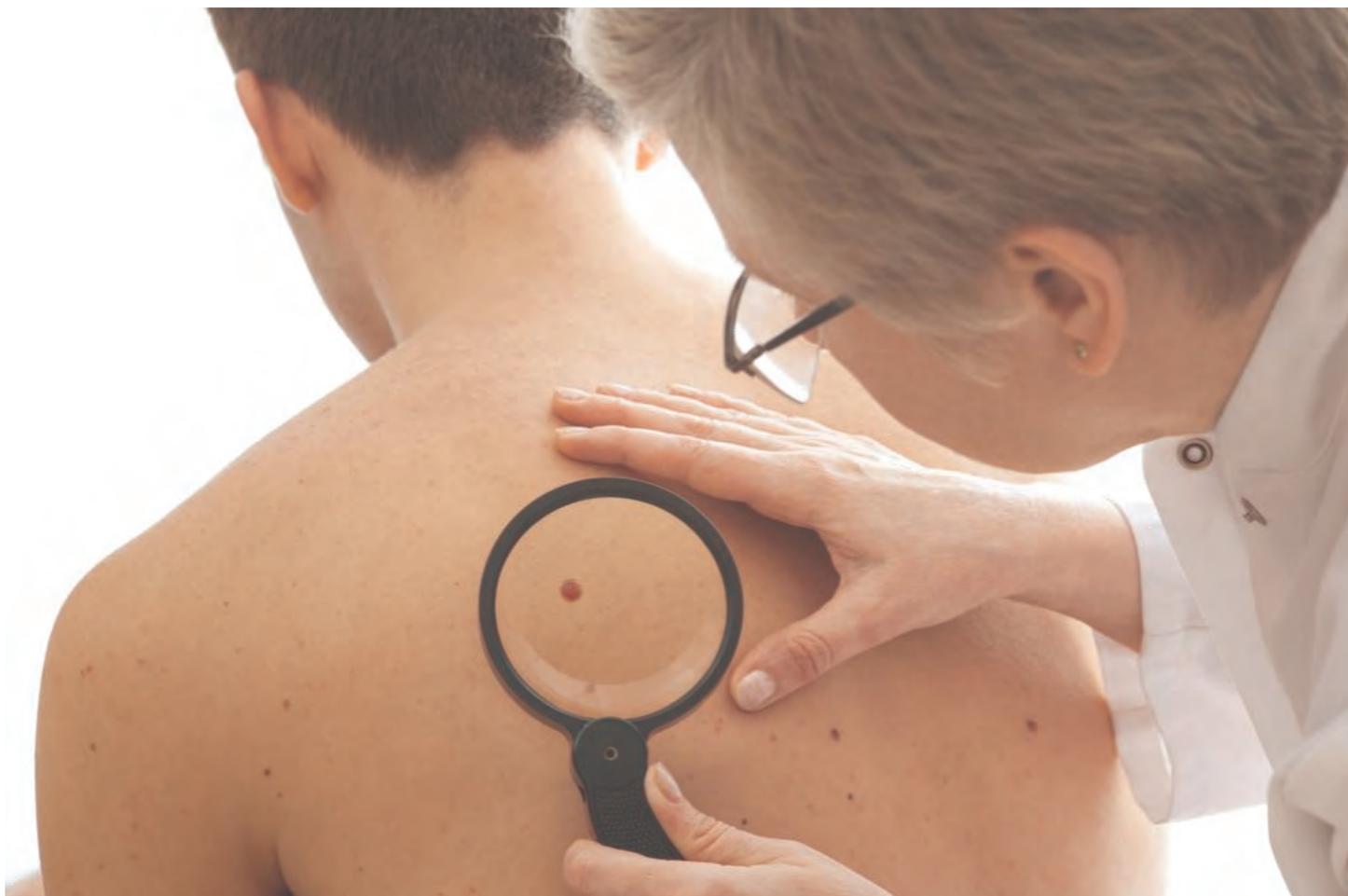
all'esposizione ad un dato fattore rischio e con il secondo la natura colposa o dolosa di essa. In aggiunta, il contemporaneo aumento della sensibilità dei cittadini verso i problemi sanitari, l'accresciuta consapevolezza del diritto alla salute intesa come pieno benessere psico-fisico e sociale in assenza di malattia, così come espresso dall'O.M.S., le maggiori aspettative di risultato dalla prestazione medica nei comuni atti diagnostici e terapeutici nell'ambito di un rapporto medico-paziente, non più paternalistico ma sempre più conflittuale, ne ha certamente incrementato i risvolti medico legali. I pazienti che si reputano danneggiati si rivolgono, più celere e disinvoltamente rispetto al recente passato, ai tribunali per ottenere risarcimenti e le strutture sanitarie cominciano ad attrezzarsi per fronteggiare i rischi della professione e le conseguenze delle azioni giudiziarie. In ultimo, ma non per importanza, è da considerare l'aspetto economico della problematica, ancorchè lecito e giusto, talvolta speculativo, meno lecito e meno giusto, che certamente riveste un ruolo aggiuntivo non indifferente ai fini dell'"alimentazione" del fenomeno. Come se non bastasse, la dottrina giurisprudenziale recente tende a spostare in ambito contrattuale la responsabilità del medico e a ridurre in penale la limitazione prevista dall'art. 2236 del



c.c., con la conseguenza che l'onere della prova si è invertito a vantaggio del paziente e le possibilità di difesa del medico si sono ridotte sempre di più.

Responsabilità Professionale e Dermatologia e Medicina Estetica

Il rapporto della disciplina dermatologica con il rischio professionale ha conosciuto di recente un cambiamento quasi radicale. In base all'esperienza personale e in sostanziale accordo con le scarse stime ufficiali, si può affermare con certezza che la dermatologia ha storicamente rappresentato una branca della medicina quasi indenne



dalle denunce ed estranea a vicende giudiziarie per errori colpevoli; è stata per questo caratterizzata sempre da un basso profilo di rischio medico-legale rispetto ad altre discipline notoriamente più interessate dal contenzioso per responsabilità. Negli Stati Uniti sono stati registrati dal 1964 al 1988 n. 58 processi per malpractice dermatologica in relazione ad errori di diagnosi, fototerapia, D. T. C. e dermatiti da farmaci. Nelle ricerche di Taragin la dermatologia figura al terzo ultimo posto per incidenza di denunce medico legali, seguita soltanto dalla pediatria e psichiatria.. Il dato, però che più di ogni altro desta vivo

interesse, meritevole oltre tutto di essere approfondito perchè preoccupante, è rappresentato dal fatto che sia questo che altri studi, in accordo con l'esperienza pratica professionale quotidiana, riportano, in genere, un incremento quasi esponenziale del contenzioso negli ultimi anni del periodo osservazionale, ovvero un incremento recente rispetto al passato. Nell'anno 2000, A. Fiori cita testualmente: "...tuttavia la peculiarità delle malattie neoplastiche ha coinvolto anche discipline mediche in precedenza poco colpite dal fenomeno del contenzioso giudiziario... ed anche la dermatologia...". In realtà in base ad una



analisi più approfondita della problematica su esposta, si evince che il contenzioso dermatologico per colpa professionale è sempre esistito, ma in termini non eclatanti e sfuggenti allo studio statistico. In effetti la dermatologia è per eccellenza una disciplina ambulatoriale e il danno eventualmente cagionato dal medico rientra nella maggior parte dei casi nell'ambito dei postumi "micropermanenti", fattore il primo non favorente la registrazione delle denunce, come invece accade per i casi ospedalieri e predisponente, il secondo, alla risoluzione del contenzioso in via transattiva in sede extragiudiziaria. Di fatto attualmente nella pratica quotidiana il contenzioso sta palesemente crescendo rispetto al passato per i motivi di ordine generale prima enunciati che non hanno risparmiato neppure il dermatologo; tale crescita, nel merito, interessa soprattutto un campo, un settore e un ambito di interesse, accresciutosi a dismisura nell'ultimo decennio per le mutate esigenze sociali della collettività nei confronti



dell'immagine corporea, ovvero quello estetico, motivo per cui, di conseguenza, la problematica interessa anche la figura professionale del medico estetico.

DEFINIZIONI PRELIMINARI

Nel linguaggio comune, il termine "responsabilità" indica il dovere e/o l'obbligo di "rispondere congruamente" o rendere ragione in prima persona del proprio operato e delle proprie azioni, al di là se esse abbiano comportato o meno un effetto negativo e dannoso. Di fatto il concetto di responsabilità può avere un'accezione positiva in virtù di un atteggiamento improntato ad un coscienzioso impegno da parte del prestatore d'opera nella realizzazione di quest'ultima. In termini medico - legali il concetto assume quasi sempre una connotazione negativa ed è espressione di una condotta errata dell'operatore, che è ritenuto colpevole di aver arrecato un danno alla persona. Sotto questo punto di vista, la colpa si configura come il prodotto peggiore della responsabilità. Non sempre però come si vedrà più avanti, il concetto di errore è sintomatico di colpa e fonte di responsabilità.

FORME DI RESPONSABILITÀ SANITARIA

Sono rappresentate dalla responsabilità etico-morale e dalle forme più strettamente legali, ossia regolate da disposizioni previste da codici e leggi, come nel caso della responsabilità deontologica, amministrativa e giuridica in senso stretto.

Responsabilità etico - morale o comportamentale

Essa scaturisce qualora il medico, nel rapporto con il paziente nell'affrontare i suoi delicati problemi di salute e la sua condizione di ammalato, viola i doveri di umanità e di buon comportamento insiti nella sua opera professionale, oltretutto imposti dall'etica ufficiale, dal comune senso di moralità e soprattutto dalla sua coscienza. Si tratta di una responsabilità non prevista dall'ordinamento giuridico e non prerogativa dell'arte medica, in quanto chiunque deve rispondere delle proprie azioni od omissioni alla propria coscienza interiore, ancor prima che al giudizio degli uomini e della loro legge. Spesso

il contenzioso inizia proprio a causa di tale tipologia di responsabilità e di fatto, analizzando le varie statistiche sulle denunce per colpa medica, risulta evidente che in un numero non trascurabile di casi il reclamo è dovuto proprio a cattivi rapporti di intesa e comunicativi fra paziente e suoi familiari da una parte e sanitari dall'altra.

Responsabilità deontologica:

Consegue alla violazione delle norme comportamentali previste dal codice deontologico, per cui può dare adito a provvedimenti sanzionatori da parte dell'Ordine dei medici di appartenenza ai sensi dell'art. 69, art. 72 e 73 del più recente codice deontologico del medico e dell'art. 38 del DPR n. 220 del 5-4-1950. Contro tali

provvedimenti è ammesso il ricorso alla Commissione Centrale e contro la decisione di questa è possibile presentare ricorso entro 30 giorni alle sezioni unite della Cassazione. In ordine a tale forma di responsabilità oltre alle sanzioni disciplinari (richiamo, sospensione temporanea dell'attività radiante dall'albo) che la classificano come una particolare forma di responsabilità disciplinare, è stato riconosciuto da alcune Sentenze della Cassazione, un addebito di colpa specifica penalmente rilevante in base a quanto previsto dall'art. 43 del codice penale.

Responsabilità Disciplinare o amministrativa:

Essa si configura quando il medico viola le regole di condotta previste da un ente, un'amministrazione statale o parastatale, ovvero non osserva un contratto di lavoro, per cui riguarda solo i medici dipendenti o convenzionati con enti sanitari pubblici o privati. La violazione di norme amministrative e doveri d'ufficio può prevedere riduzione di stipendio, ripercussioni negative sulla carriera professionale, etc. A tal proposito, il dermatologo dipendente da una struttura del S.S.N. esercita una pubblica funzione e per questo considerato dalla legge come un **pubblico ufficiale** (art. 357 c.p.) per

il servizio svolto in nome di una istituzione statale; il dermatologo convenzionato esercita un'attività intesa come incarico di **pubblico servizio** (art. 358 c.p.) e il libero professionista privato esercita, dal punto di vista giuridico, un'attività di **pubblica utilità** e necessità (art. 359 c.p.) in virtù dell'opera meritevole svolta nei confronti di qualsivoglia cittadino dello stato. Ad ognuna di queste figure giuridiche corrisponde una precisa responsabilità comportamentale, essendo la stessa decrescente di gravosità e severità di giudizio, dalla pubblica funzione all'esercizio di pubblica necessità.

Responsabilità giuridica

È la forma di responsabilità professionale prevista dai codici dell'ordinamento giuridico; è più articolata delle precedenti e ricorre per il verificarsi di un **fatto illecito** ovvero un'evenienza contrastante le disposizioni di legge e consistente in un evento avverso, previsto e prevedibile, cagionante un danno ingiusto alla persona ad opera di uno sbaglio medico, meglio definibile come errore colpevole o "error facti", inteso come una falsa, anche se "in intenzionale", rappresentazione della realtà mediata da un'azione inadeguata nell'ambito di una certezza scientifica, non rientrante quindi in quella tipologia di errore non addebitabile al medico e non configurante responsabilità definito giuridicamente "error scientiae" dovuto ad insufficienza del sapere scientifico in un dato settore della medicina e in un dato periodo storico. Nella strutturazione della responsabilità a illecito come testè accennata, l'errore professionale si inserisce come punto cardine di essa costituendo il momento iniziale da cui scaturisce la condotta colposa commissiva od omissiva e quindi il verificarsi della responsabilità. Il danno cagionato dal medico al suo assistito, se dimostrato da nesso causale rilevante, determina, in ultima analisi, una reazione dell'ordinamento giuridico dello stato finalizzata alla sua riparazione in base alle conseguenze stabilite dalla legge, nei vari ambiti giuridici (art. 1218 e 2043 del c.c. e/o dell'art. 185 del c.p.). Il fine ultimo di un procedimento medico - legale non è al contrario di quanto accade nella medicina clinica, la cura dei disturbi della salute, ma l'accertamento e la valutazione di un "bene perduto" o alterato per colpa altrui, al fine della corresponsione di un "ristoro" ovvero di una sua reintegrazione; la tipologia di tale ristoro è differente a seconda del settore o ambito in cui l'evento lesivo si è verificato, intendendo per ambito giuridico l'area di proiezione del danno e quindi della tutela della salute. In linea di massima se l'evento dannoso, causato per colpa personale (responsabilità soggettiva) o per quella dei collaboratori (responsabilità oggettiva), non assume gli estremi del reato, esso viene definito in **ambito civile** che regola i rapporti tra cittadini e tutela il loro patrimonio. Qualora, invece, l'azione causale dell'evento dannoso ed esso medesimo sia così grave da configurare un reato, la responsabilità che ne consegue verrà giudicata in **ambito penale** (art. 185, 582 e 590 c. p), che tutela il diritto alla salute, per cui è prevista una sanzione pecuniaria o la restrizione della libertà individuale. Nella struttura dell'illecito sia civile che penale, il concetto di **colpevolezza** rappresenta l'elemento soggettivo o psicologico, ovvero la violazione di una norma giuridica o di una legge, per colpa o dolo, da parte di un soggetto consapevole di cioè in ultima analisi il giudizio di appartenenza dell'errore al suo autore; il **fatto materiale** od oggettivo, corrisponde

all'evento dannoso e alla lesione psico - fisica da esso derivante e l'**antigiuridicità** rappresenta la violazione di una disposizione di legge da parte di tale fatto oggettivo. (Tab. n° 1).

REQUISITI DELLA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE STRUTTURA dell'ILLECITO	
1. Errore colpevole o sbaglio	Colpevolezza
2. Condotta o azione antigiuridica	Antigiuridicità
3. Evento dannoso prevedibile	Fatto materiale
4. Danno ingiusto valutabile	
5. Nesso Causale	
6. Onere della Prova	

Tab. n° 1

RESPONSABILITÀ CIVILE

È richiamata dal codice civile agli art. 1176, 1218, 2236, 2229 e segg. 2043, 2056. Classicamente essa ricorre nel momento in cui il danno cagionato si ripercuota negativamente sul patrimonio del soggetto leso, che ha, per questo, il diritto di essere risarcito adeguatamente in rapporto al danno subito, in base all'art. 2056 c.c. con obbligo da parte del soggetto responsabile di sopportarne le conseguenze previste dalla legge in base all' art. 2043 c.c. che così recita: "Qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno";

SPECIE DI RESPONSABILITÀ CIVILE In base alle circostanze per le quali essa si realizza, si distingue classicamente una responsabilità di tipo contrattuale e una di tipo extracontrattuale, a seconda della sussistenza o meno di un contratto tra le parti. Le due specie si differenziano tra loro per le modalità e l'occasione in cui viene ad estrinsecarsi il rapporto medico paziente, per la differente esplicazione dell'onere della prova della responsabilità più ardua per il paziente in extracontrattuale, per la sua prescrizione temporale, più breve per la extracontrattuale, per la risarcibilità del danno.

RESPONSABILITÀ CONTRATTUALE

È la responsabilità derivante dalla violazione dell'obbligo del corretto adempimento della prestazione d'opera professionale. Presupposto per il suo concretizzarsi è il perfezionamento (operato dal consenso informato) di un **contratto** di prestazione d'opera (accordo tra le parti ai sensi dell'art. 1321 c.c. e art. 2222 c.c.), ovvero di un' intesa preventiva, nella fattispecie tra il dermatologo (prestatore o debitore d'opera) e il suo assistito (creditore d'opera) sulle modalità e finalità dell'intervento medico - chirurgico (prestazione d'opera intellettuale ai sensi dell'art. 2229 e seguenti del codice civile) in virtù del quale il primo si impegna (obbligo contrattuale) a risolvere o a migliorare un problema di salute del secondo, mediante una **corretta condotta professionale** (obbligo di comportamento), ai sensi dell'art. 1176 c.c. basata su criteri di massima diligenza (art.

1176 e 2104 c.c.), prudenza e perizia, nonché osservazione delle leggi in materia e mediante il ricorso al miglior uso di tutti i mezzi necessari e per lui disponibili (obbligo di mezzi), senza tuttavia garantire alcun conseguimento di risultato, tranne in alcuni casi particolari e/o qualora esso sia stato preventivamente pattuito. La prestazione medica nell'ambito del libero esercizio della professione può essere anche l'espressione di un accordo contrattuale tra il medico e una persona che agisce in nome e per conto del paziente, come nel caso dei minori e degli interdetti. Premesso ciò la responsabilità ricorre ogni qualvolta il medico non adempie (violazione di un obbligo o inadempimento) come dovuto all'impegno formalmente preso con il suo assistito, per cui nei suoi confronti scaturisce la soggezione all'obbligo di risarcire i danni previsti e prevedibili all'atto del contratto (art. 1225 c.c.), ai sensi dell' art. 1218 c.c. che così recita: *"il debitore che non esegue esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno, se non prova che l'inadempimento o il ritardo è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile"*. In riferimento all'inadempimento di risultato le ultime tendenze della Corte di Cassazione, sono contrastanti sottolineando da una parte che la mancanza di risultato è un indizio di inadempimento di mezzi, del medico nei casi di facile risoluzione ovvero un indice indiretto di disattenzione delle obbligazioni derivanti dal contratto e dall'altra che l'inadempimento del professionista non può essere desunto "ipso facto" dal solo mancato raggiungimento dello scopo o risultato utile auspicato dal paziente - cliente, ma deve essere valutato alla stregua del dovere di diligenza. La responsabilità contrattuale rappresenta la specie di responsabilità che più di ogni altra interessa il dermatologo in qualità di libero professionista che opera nel suo privato; anche il rapporto intercorrente tra una struttura sanitaria, sia essa pubblica o privata e un paziente che ad essa si rivolge per la cura dei suoi problemi, configura un'obbligazione contrattuale. L'accettazione del paziente in Ospedale ai fini di un ricovero o una visita ambulatoriale o una terapia comporta la conclusione di un contratto, detto "di spedalità"; nello specifico, un'importante pronuncia della Sez. III della Corte di Cassazione, la n. 2678 dell'11.3.98 rammenta che in materia di colpa medica, la casa di cura privata può essere chiamata a rispondere del danno alla persona causato dalla colpa professionale del medico che ha eseguito l'intervento in due casi, cioè a titolo di responsabilità indiretta (ex art. 2049 c.c.), ove sussista un vincolo di subordinazione tra la casa di cura ed il medico operante e a titolo di responsabilità diretta (ex art. 1218 c.c.) qualora la casa di cura avesse assunto direttamente nei confronti del danneggiato, con patto contrattuale, l'esecuzione dell'intervento. Circa il tipo di responsabilità del medico dipendente (da una struttura sanitaria) verso il paziente, viene naturale considerarla extracontrattuale, in quanto il paziente non ha scelto il medico, anche se i recenti orientamenti giurisprudenziali tendono a classificarla come contrattuale (*16), in virtù del cosiddetto "contatto sociale" tra i due interlocutori, derivante dal semplice contatto professionale tra essi, sufficiente per perfezionare un contratto.

RESPONSABILITÀ EXTRA CONTRATTUALE o Aquiliana (da lex aquilia - 286 aa.c.)

Essa per prima ha introdotto l'obbligo del risarcimento per i danni causati a terzi indipendentemente da un rapporto contrattuale tra danneggiante e danneggiato ed è regolata dall'art. 2043 del c.c. Per responsabilità civile extracontrattuale si intende quella particolare forma di responsabilità legale ricorrente qualora il rapporto medico paziente non è preventivato e pattuito, ossia non insorge da un precedente rapporto contrattuale, ma deriva dalla legge e si configura ogni qualvolta, in conseguenza di un fatto illecito, si determini ad altri un danno ingiusto non conforme al diritto (non iure), per non aver osservato una norma giuridica e che lede un diritto (contra ius), ovvero un interesse riconosciuto e tutelato dall'ordinamento giuridico, come il bene salute; essa è libera e occasionale, come accade nei casi di urgenza - emergenza e nello stato di necessità situazioni in cui il sanitario deve operare secondo il principio del "neminem laedere" (obbligo generico di non cagionare danno ad altri) che caratterizza la diligenza propria di un professionista accorto, preparato e di esperienza.

Responsabilità civile soggettiva o diretta e oggettiva o indiretta e responsabilità d'equipe

Nella responsabilità soggettiva il medico risponde in prima persona del proprio operato, sia in privato che in ambiente pubblico e nella oggettiva risponde di quello altrui, come nel caso di tirocinanti e collaboratori, di cui ne ha la direzione professionale (artt. 2047, 2048, 2049 c.c.) e su cui ha il dovere di vigilare qualora ad essi abbia delegato mansioni subordinate (artt. 1228-1229 c.c.). A carico del responsabile medico di uno studio o di una clinica, per l'errore dei suoi tirocinanti ricorre la "colpa in vigilando" e per i collaboratori subordinati la "colpa in eligendo", per la scelta non oculata di essi. Nel caso in cui, in una struttura sanitaria, più figure professionali abbiano avuto incidenza nella produzione di un evento, tutti vanno, nel loro insieme e ciascuno per sé, considerati causa dell'evento medesimo, come se ne fossero causa esclusiva, con grado di colpa in relazione al ruolo svolto.

CONCORSO DI RESPONSABILITÀ IN AMBITO CIVILE

Gli orientamenti dottrinali attuali convergono sul tentativo del superamento della dicotomia distintiva contrattuale - extracontrattuale, nonostante le diversità palesi di fondo, essenzialmente per motivi giuridici, poichè entrambe le forme di responsabilità rispondono agli stessi criteri d'indagine valutativa ed ugualmente concorrono, ovvero sono coesistenti, qualora una condotta leda contemporaneamente un diritto derivante da un contratto ma anche quelli tutelati dalla legge a prescindere da esso, ma anche per motivi pratici in virtù del semplice contatto professionale, come prima descritto.

Tale orientamento è protettivo per il paziente danneggiato, perché spostando l'eventuale responsabilità nell'ambito della contrattuale, viene ampliata la sua tutela risarcitoria, essendo facilitato il suo percorso giudiziario a discapito del professionista, in virtù della possibilità di esercitare in via alternativa o concorrente entrambe le azioni.

RESPONSABILITÀ PENALE

Essa ricorre qualora il comportamento del medico, nell'esercizio delle sue funzioni professionali, presenti gli estremi di reato, ossia produca gravi danni come in caso in **lesioni personali** invalidanti di un certo ordine e grado, responsabili di malattia psico - fisica fino alla **perdita della vita**, oppure violi alcuni divieti imposti per deontologia o per legge. Risulta così intuitivo definire il reato come ogni fatto illecito (contro legge), derivante dalla violazione di un divieto o di un comando, che leda un bene giuridicamente tutelato (la salute) al quale l'ordinamento giuridico collega come conseguenza una pena mediante il processo. La responsabilità penale è personale, ai sensi dell' art. 27 della costituzione, presuppone la capacità di intendere e di volere come in civile, ossia presuppone un'azione cosciente e consapevole ed è regolata dall'art. 185 del cod. penale.

Lesioni personali

Nel caso in cui lo stato di salute del paziente subisca un peggioramento determinato dall'attività sanitaria, il medico rischia di essere accusato di lesioni colpose (ex art. 590 c.p.) e persino lesioni volontarie (dolose) o personali, distinguibili, ai sensi dell'art. 582 c. p., in quattro categorie di entità a seconda della prognosi e della/e menomazione/i conseguente. Ricomono **Lesioni minime** o lievissime dell'integrità psico-fisica della persona qualora la loro prognosi si protrae fino a 20 giorni; **lesioni lievi** se seguite da malattia di durata non superiore a 40 giorni, **lesioni gravi** se la malattia ha una durata superiore a 40 giorni con pericolo di vita e postumi invalidanti permanenti parziali. Le lesioni **gravissime** sono caratterizzate da malattia insanabile (perdita di un senso, grave difficoltà della favella, deformazione o **sfregio permanente del viso**, deficit grave della funzione estetica).

Perdita della vita

In ambito dermatologico, a differenza di altri ambiti medici, non sono frequenti i casi in cui ricorra il rischio della vita, eccezion fatta per alcune dermatosi gravissime a tutti gli specialisti note e comunque non costituenti interesse giuridico, per le ustioni profonde ed estese che possono invece destare interesse in tal senso e infine per i casi di melanoma diagnosticato in fase avanzata o non diagnosticato affatto, comportante l'accusa di omicidio, nella maggior parte dei casi per causalità colposa (art. 589 c.p.).

CRITERI DI GIUDIZIO DELLA QUALITÀ DELL'OPERATO PROFESSIONALE

In sede giudiziaria la qualità della prestazione professionale viene giudicata in termini di "diligenza" in base all'art. 1176 del codice civile, che così si esprime:

Comma n° 1: *Nell'adempiere l'obbligazione il debitore deve usare la diligenza del buon padre di famiglia*

Comma n° 2: *Nell'adempimento delle obbligazioni inerenti all'esercizio di un'attività professionale la diligenza deve valutarsi con riguardo alla*

natura dell'attività esercitata.

Il Concetto di diligenza, così richiamato, riassume in sé l'ineccepibile impegno, ovvero il complesso di cure e cautele che dovrebbero caratterizzare il comportamento medico in ogni sua espressione e prestazione d' opera, valutabile in sede civile e penale in relazione alla natura e difficoltà della stessa, secondo quanto integra l'art. 2236 c.c. In base all'orientamento giurisprudenziale maggioritario, tutti i medici senza distinzione di categoria, devono improntare la propria opera professionale secondo il disposto del secondo comma dell'art. 1176 c.c., fermo restando che da quella specialistica si pretende una prestazione più diligente rispetto a quella generica, proprio per la presunzione legale della specifica maggiore preparazione e competenza tecnica. A prescindere dal titolo di chi esercita la professione medica, la diligenza dovrebbe essere sempre garantita, secondo quanto esige la scienza, ma soprattutto la coscienza di ogni medico. In tale direzione va la sentenza n. 583/2005 della Corte di Cassazione, sezione terza civile, secondo cui la diligenza esigibile dal medico *"...non è quella ordinaria del buon padre di famiglia, riferita all'uomo di normali od ordinarie capacità (comma 1, art. 1176 c.c.), ma quella superiore del debitore qualificato in relazione alla natura della prestazione effettuata, al suo titolo professionale e ambiente operativo, che comporta il rispetto delle regole e degli accorgimenti derivanti dallo stato dell'arte..."*. Il rispetto di un comportamento diligente e corretto è dovuto anche al paziente, pena il decadimento dell'obbligo del professionista nei suoi confronti ai sensi dell' art. 1175 c.c. Dal punto di vista pratico la diligenza si palesa nella corretta visita ambulatoriale e domiciliare nei casi previsti, nei puntuali controlli clinico - laboratoristici ed eventualmente strumentali, nella loro ponderata valutazione, nella compilazione dettagliata e aggiornata delle cartelle cliniche, schede sanitari (atti, prova di per sé, di diligenza, "Barton H. 1990") nella cura dell' archivio iconografico, non solo cartaceo ma anche e soprattutto informatizzato, nel corretto giudizio diagnostico, prognostico e terapeutico. Il consiglio telefonico e la consulenza occasionale, soprattutto in condizioni di precarietà ambientale, sono da escludere assolutamente; alla stessa stregua va considerato il consiglio mediato da interposta persona. In caso di inesperienza professionale, una buona dose di diligenza, oltre che di prudenza, prevede il ricorso all'ausilio dei colleghi più esperti, in quanto essa non è una scusante in caso di errore o malpractice, ma un'aggravante. Infatti il medico è responsabile anche per colpa lieve, nel caso in cui, nell'eseguire un intervento medico o chirurgico considerato per così dire "banale", routinario, compie un errore imputabile alla sua scarsa preparazione specifica.

PERIZIA

Il concetto di perizia riassume in sé le connotazioni di cultura, esperienza, preparazione professionale e competenza specifica riscontrabile nell'espletamento di determinate attività e rapportabile alla media delle preparazioni e competenze esprimibili dai professionisti della categoria di appartenenza. La perizia, però non è soltanto il sapere ma soprattutto il saper fare, derivante non solo dall'esperienza altrui, acquisibile con l'aggiornamento e lo studio, ma anche in base alla propria, maturata attraverso l'esercizio pratico e costante dell'arte

L'ANGOLO DELL'ESPERTO

medica. Cioè, se la prestazione non presenta particolari difficoltà tecniche, si esige dal medico il compimento di tutti quegli atti che siano obiettivamente idonei a raggiungere il risultato, mentre, se la prestazione è difficile, pur richiedendosi il massimo impegno delle sue energie e capacità si esigono da lui solo quegli atti che rientrano nella capacità di un buon professionista della sua categoria. Costituiscono elementi di giudizio della perizia del singolo sanitario l'esperienza lavorativa pluriennale, i titoli Professionali acquisiti nel tempo, le attività congressuali delle società scientifiche, i percorsi formativi e informativi, l'aggiornamento ECM, le pubblicazioni, l'osservazione critica e non pedissequa delle linee guida, dei protocolli diagnostico - terapeutici, delle Disposizioni ministeriali in materia sanitaria, il riferimento alle Prove d'efficacia, alle Conferenze di consenso e ai data base.

PRUDENZA

Nasce dalla perizia e dalla saggezza comportamentale; medico prudente è colui che fa tutto ciò che la dottrina scientifica insegna e nulla di ciò che la stessa sconsiglia; quindi il concetto di prudenza è riferibile in ultima analisi ad un atteggiamento operativo del medico improntato alla cautela, alla riflessività e alla logicità. La prudenza è l'agire con previdenza e senza avventatezza e faciloneria nel rispetto e nella conoscenza dei propri limiti in previsione dell'evento dannoso, al fine di prevenirlo. **In conclusione**, il complesso dei comportamenti ispirati ai principi di diligenza, prudenza e perizia configura la conformità giuridica della condotta.

in essa alcune forme attuali di responsabilità comprese nella violazione del segreto professionale, nella divulgazione non autorizzata di dati personali sensibili e nell'omissione della richiesta del dovuto consenso informato alle procedure e ai trattamenti sanitari, se da essi deriva danno alla persona, comportamenti vietati rispettivamente dall'art. 622 c.p. e 9 del codice deontologico, dal codice della privacy del 30 giugno 2003 e dagli artt. 13 e 32 della Costituzione Italiana. Il medico risponde invece per colpa qualora non ha operato un ragionamento logico sulla prevedibilità dell'evento avverso, che era prevedibile in quanto già occorso, poi puntualmente manifestatosi, non avendo messo in atto nulla o comunque comportamenti insufficienti per prevenirlo ed evitarlo. Da questo punto di vista la medicina e la dermatologia legale si proiettano verso un ruolo decisamente preventivo. La prevedibilità consiste nella possibilità in base all'esperienza o alle cognizioni scientifiche validate, di prevedere l'evento che conseguirebbe al rischio non consentito, ovvero ad una determinata condotta rischiosa di azione od omissione. Un classico esempio di colpa è dato dal realizzarsi di una paresi da iniezione di tossina botulinica eseguita per fini estetici errata per sede, livello cutaneo e quantità di sostanza somministrata oppure l'applicazione incongrua di una sostanza caustica o acida sul viso durante una seduta peeling. Si può quindi affermare che l'illecito colposo è commesso senza deliberata volontà in base a condotte coscienti ma scorrette per negligenza, imprudenza e imperizia o inosservanza di leggi, regolamenti, ordini e discipline. I richiami codicistici si soffermano sulla sua tipologia e gradualità ma non ne danno una precisa definizione, se non per via indiretta in termini di mancata o inosservata diligenza



Causalità della responsabilità

La responsabilità del medico può essere dovuta a dolo o colpa, in base alla sussistenza o meno dell'intenzionalità dell'autore nella causazione del danno ingiusto ai sensi dell'art. 43 del codice penale. Generalmente la responsabilità del medico è colposa, in quanto quella dolosa è estranea e in antitesi con la formazione culturale del medico, la sua funzione e ruolo sociale. Di solito la responsabilità dolosa è relegata a reminiscenze storiche per avvenimenti abnormi contro l'umanità poiché la volontà di arrecare danno era insita sia nell'azione che nella produzione del suo effetto. Rientrano comunque

nell'adempimento della prestazione d'opera professionale.

Tipologia della colpa

La condotta colposa, se esistente, deve essere descritta per qualità (generica o specifica), per momento della sua estrinsecazione nell'atto medico e per entità (grado). La colpa generica, fontetica, ma diversificata di responsabilità sanitaria, è dovuta a negligenza, imprudenza o imperizia; mentre quella specifica deriva dall'inosservanza o violazione della legge, ordini e discipline, non tipica del campo medico, in quanto in esso mancano o sono scarse le specifiche disposizioni legislative

che ne normano o regolano l'attività diagnostico terapeutica, eccezion fatta per alcuni riferimenti del codice deontologico e per quel che riguarda il dermatologo, alcuni divieti specifici in estetica. Per **negligenza** si intende il contrario di quella sollecitudine e diligenza propria della media della categoria di appartenenza; è la mancanza di attenzione e di premure necessarie o utili in un determinato caso o contingenza. Il medico agisce in tal caso con svogliatezza, senza impegno, con pigrizia, trascuratezza o disattenzione, sbadataggine, dimenticanza o inadeguata preparazione o non agisce affatto, in una sola parola è privo di solerzia. Negligente, ad esempio, è il medico che per distrazione, durante lo svolgimento di un peeling, fa venire a contatto con gli occhi la sostanza esfoliante. L'**imprudenza** è l'operato del medico sprezzante della situazione di pericolo. In essa vi è una componente psichica attiva esprimente avventatezza, insufficiente ponderazione, omissione di cautela che l'ordinaria esperienza suggerisce di impiegare a tutela degli interessi del paziente; l'imprudenza viene in genere individuata nella temerarietà sperimentale, nella inadeguata valutazione del rapporto tra rischi e benefici e attraverso ogni altro comportamento che denoti superficialità e sconsideratezza. La giurisprudenza di merito ha richiamato il concetto di imprudenza in tutti quei casi in cui il professionista decida di eseguire una determinata prestazione con la consapevolezza di non avere la preparazione necessaria, intesa come specifica esperienza a rendere proficuo il suo intervento, ovvero in quei casi in cui il professionista potendo scegliere tra più soluzioni, opti per quella più agevole ma più rischiosa per il paziente o che presenti il minor numero di probabilità di successo. La scelta di un metodo rischioso, rispetto ad un altro sicuro, costituisce il momento iniziale della responsabilità del medico, qualora la situazione pericolosa non venga superata con esito felice; qualora, cioè l'intervento non migliori il quadro clinico o lo peggiori, anche per il verificarsi di una complicanza, la responsabilità del medico è ricollegabile al momento della scelta iniziale sul metodo. L'**imperizia** è la mancanza di abilità di conoscenze tecniche, di quel bagaglio culturale e di quella esperienza che il caso richiede. Esprime scarsa e insufficiente preparazione specifica, mancanza di competenza nell'espletamento di determinate attività. La colpa per imperizia ricorre quando l'attività professionale sia scesa sotto quel livello professionale medio che è da pretendersi da ogni medico che svolge, in quelle condizioni particolari, una determinata funzione. Differenziare comunque le tre tipologie di colpa non è sempre compito agevole, nè sempre possibile trattandosi di sottili distinzioni formali di una situazione colposa sostanzialmente identica nell'ambito della colpa generica, a differenza della colpa specifica tipica dell'ambito penale per inosservanza delle regole proprie della professione medica o "legis artis", costituite essenzialmente dalle linee guida, protocolli di studio emanati all'interno delle consensus conferences, clinical evidence e dalle norme deontologiche. La problematica della validità legale delle linee guida è dibattuta, però non solo in ambito medico ma anche giuridico, in cui non vi è univocità di orientamenti. Certamente esse costituiscono documenti di consenso su argomenti elaborati da un gruppo di esperti o da società scientifiche e di ricerca in un settore definito della scienza medica indicante le regole di condotta tecnica, ovvero le raccomandazioni sulle attuali conoscenze di un

determinato problema finalizzate a fornire orientamenti utili nella pratica clinica quotidiana. Secondo l'art. 5 e 16 del codice deontologico del medico, quest'ultimo deve attenersi alle conoscenze scientifiche, all'aggiornamento e formazione professionale permanente onde garantire il continuo adeguamento delle sue conoscenze e competenze al progresso clinico scientifico. Secondo una parte dell'orientamento dottrinale in tema di attività professionale medica, deve ritenersi colposa per imperizia, quella condotta

mediante la quale non vengono osservate le "leges artis" scritte o non scritte finalizzate alla prevenzione del danno alla persona... e il giudice dovrà tenere conto che la prevedibilità di esso va determinata in concreto, avendo presente tutte le circostanze in cui il soggetto si trova ad operare ed in base al parametro relativistico dell'agente modello, considerando le specializzazioni ed il livello di conoscenze raggiunto in queste. Il medico, innanzi ad un paziente che deve essere sottoposto ad intervento chirurgico, ha una libertà di scelta che sicuramente deve concordare con il paziente informandolo, ma la scelta deve essere fatta sui metodi e sulle terapie approvate dal mondo scientifico, e qualora il medico scegliesse, in alternativa un rimedio che non rientra in quegli scelti dalla scienza medica, egli è accusato di colpa grave se da tale scelta derivasse una mal riuscita dell'intervento stesso (*31). La Cassazione nella sentenza n° 2466 del 3/3/95 appunta che l'adozione di pratiche terapeutiche diverse da quelle raccomandate in letteratura medica non è conforme al canone della perizia del medico-professionista e determina responsabilità per inadempimento. Altri orientamenti dottrinali, pur confermando le definizioni di massima delle finalità delle linee guida, non ravvisano elementi di responsabilità in caso di loro inosservanza da parte dei medici, a patto che essi ne adducano le motivazioni; Infatti secondo la Sentenza n. 2139 del 06-03-1997, emessa dalla Cassazione Penale Sez. IV, le linee guida rappresentano parametri tecnici di riferimento ausiliari, raccomandazioni non vincolanti per la corretta condotta medica, le cui finalità sono quelle di guidare e favorire l'operato del medico e non di essere lo strumento per valutarne in sede giudiziaria l'operato; si tratta di insegnamenti tributari ed espressione del progresso scientifico temporale, ovvero lo stato dell'arte; proprio per questo non sono definitivi ma provvisori e soggetti a correzioni ed aggiornamenti nel corso del tempo. Oltretutto la libertà decisionale operativa del medico, motivata in base al caso specifico e finalizzata alla tutela della salute del paziente, è stabilita dal codice deontologico, il quale all'art. 4 così recita: l'esercizio della medicina è fondato sulla libertà e sull'indipendenza della professione. **Le linee guida non hanno** quindi, in Italia, **valore legale specifico**, perchè non previste da precise disposizioni legislative o giuridiche. Nonostante ciò poichè esse rappresentano lo stato dell'arte, possono essere utilizzate per evidenziare una deviazione dalla medicina basata sull'evidenza in casi di negligenza medica o, viceversa, indicare l'aderenza alla buona pratica clinica in casi di accertamento delle responsabilità.

Momenti della colpa

L'errore medico può manifestarsi in uno qualsiasi dei tempi dell'atto medico, a partire dal momento del consenso informato ad esso. Il momento diagnostico offre ampio terreno di discussione della



diligenza nella prestazione medica, dato che le indagini diagnostiche possono essere insufficienti o tardive o non pertinenti o non richieste affatto, oppure non ben interpretate o non affatto valutate o infine viziate da impiego erraneo di strumentario. L'errore terapeutico può consistere in una inadeguatezza materiale della prescrizione di terapia farmacologica o inadeguatezza della sua esecuzione, oppure in una inadeguatezza o errata esecuzione di terapia chirurgica. Ricorre infine responsabilità professionale in occasione del momento prognostico qualora vi è mancata previsione e informazione sulle complicanze e durata della malattia, o suo esito, se da tale omissione deriva nocimento al paziente, che in tal modo si vede preclusa, la possibilità di autodeterminarsi e attivarsi a chiedere altri consulti per cure tempestive o altri rimedi in merito al destino della sua malattia e del suo medesimo.

Grado della colpa

Di fatto il complesso dei comportamenti inadeguati fin qui descritti influiscono sull'entità della colpa, che classicamente è distinta per gradi di qualificazione della condotta professionale, diversamente giudicati in civile e in penale. La **colpa lievissima** ricorre nel caso in cui il sanitario commetta un errore in una situazione diagnostica e clinico-terapeutica alquanto difficoltosa e complessa; l'intervento e/o la prestazione professionale richiede notevole abilità prerogativa dei

professionisti più esperti e comporta un largo margine di rischio. Quindi è la colpa di chi non ha usato la diligenza propria delle persone superlativamente dotate di oculatezza e di prudenza. E' una colpa scusabile, evitabile solo dai più esperti ed è tipica della responsabilità extracontrattuale e penale. Per **colpa lieve** s'intende l'inosservanza, per omissione della comune diligenza, delle regole mediche consolidate costituenti necessario corredo del buon professionista, con conseguente preparazione non coerente rispetto al caso concreto che non è difficoltoso, ma ordinario, oltretutto risolvibile dalla media dei medici della categoria professionale di appartenenza. E' tipica della responsabilità contrattuale. Un esempio di negligenza per colpa lieve è costituita dalla mancata informazione al paziente, sui probabili esiti invalidanti dell'intervento chirurgico. La **colpa grave** ricorre nei casi in cui non si usa la diligenza comune a tutti, ossia anche ai meno esperti e preparati e quindi non si riesce a venire a capo neanche dei più banali problemi di facile risoluzione. Colpa grave significa aver mancato di osservare le fondamentali regole scientifiche ormai acquisite alla scienza e alla pratica, richieste a tutti i professionisti. È una colpa **inescusabile**, derivante da errore grossolano, inammissibile per un professionista laureato e abilitato all'esercizio professionale, specie se specialista a cui si richiede maggiore rigore di impegno, errore derivante dalla ignoranza di principi elementari attinenti

all'esercizio di una determinata attività professionale o proprio di una data specializzazione.

NESSO CAUSALE

Tra la condotta erronea del medico ed il danno che il paziente adduce come conseguenza della prima, deve sussistere il **nesso causale** cioè il rapporto o collegamento materiale che corre tra due fenomeni che assumono l'uno la qualità di causa (antecedente obbligato) e l'altro quella di effetto (evento) e la cui sussistenza ai fini della dimostrazione della colpevolezza, deve essere vagliata attraverso e secondo i canoni classici della metodologia medico - legale (criterio cronologico, topografico, modale, dell'efficienza quali - quantitativa, della continuità fenomenica e di esclusione di altre cause). Il nesso causale è enunciato dall'art. 40 del codice penale: nessuno può essere punito per un fatto preveduto dalla legge come reato, se l'evento dannoso o pericoloso, da cui dipende la esistenza del reato, non è conseguenza della sua azione od omissione. Non impedire un evento, che si ha l'obbligo giuridico di impedire, equivale e cagionarlo. È il momento fondamentale della metodologia investigativa medico legale perchè esprime un giudizio di appartenenza di un fatto illecito al suo autore, in termini che di volta in volta possono essere di possibilità aleatoria, probabilità percentuale, di quasi certezza e certezza assoluta; costituisce, quindi, il filtro, la condicio sine qua non, per stabilire ciò che è risarcibile da ciò che non lo è. In definitiva esso seleziona i comportamenti professionali o le problematiche cliniche degne di un interesse giuridico per violazione da parte di esse di un diritto soggettivo come lo è salute. Sulla dimostrazione della sussistenza del nesso causale tra la condotta omissiva o commissiva per omissione e il danno, persiste in campo dottrinale una sostanziale differenza tra il civile e il penale, secondo cui nel primo ambito vige il criterio delle "serie ed apprezzabili" probabilità di sussistenza o un grado ragionevole di probabilità e non di alta probabilità (Cass. 1286/98 e Cass. 4400/2004), mentre in ambito penale ricorre il criterio rigoroso della quasi certezza (Cass. Penale, Sez Unite 30328/2002 o sent. Franzese), ovvero della ragionevole certezza che va oltre ogni ragionevole dubbio. La causalità dell'evento suole classicamente

diversificarsi in commissiva negli illeciti e reati di azione o attivi se da un comportamento deriva un danno diretto e omissiva in quelli caratterizzati da inerzia nell'agire. Quest'ultimo tipo di causalità interessa molto da vicino varie branche della medicina, in primo luogo il pronto soccorso (omissione di soccorso) e la medicina clinica (ritardata od omissione di diagnosi e/o terapia). Nel primo caso si parla di causalità omissiva tipica o propria perchè il danno consegue realmente di fatto ed in modo immediato all'omessa azione, nel secondo caso si parla di causalità omissiva impropria o aleatoria o commissiva per omissione per la non immediatezza del rapporto causa - effetto, oltretutto da dimostrare con certezza o quasi certezza. Secondo la sentenza n. 5919 della Cassazione Penale, Sez. IV, del 19-05- 1992 la causalità nel reato omissivo improprio non è una causalità reale, quale è quella nel rapporto azione-evento, ma ipotetica, sicchè accertarne l'esistenza in questo reato significa esprimere non quel giudizio di certezza che è richiesto di norma nell'accertamento del nesso causale nei reati d'azione, ma quel giudizio secondo il quale l'azione doverosa (diagnosi giusta) ove fosse stata compiuta, sarebbe stata idonea ad impedire l'evento con una probabilità vicina alla certezza (Sezione Marche n. 886 del 15 ottobre 2004). La Corte, inoltre, afferma che l'insufficienza, la contraddittorietà e l'incertezza del riscontro probatorio sulla ricostruzione del nesso causale debbono necessariamente comportare la consequenziale assoluzione del medico. In conclusione, l'accertamento della colpa del medico in penale, essendo rigorosa, denota un atteggiamento dottrinale garantista nei suoi confronti .

Onere della prova della colpevolezza

Normalmente la colpa del medico deve essere provata da chi la sostiene non essendo sufficiente constatare l'insuccesso della cura, in base a quanto previsto dalla recentissima sentenza della Cass. III sez. Civile 583/05. Sostanziali differenze al riguardo ricorrono a seconda della specie di responsabilità e della complessità dell'intervento.

Responsabilità contrattuale:

Intervento semplice o intervento con risultato pattuito il danneggiato deve solo limitarsi a provare che esiste un contratto tra lui e il medico, dimostrare che la prestazione era di "routine"



ossia di facile esecuzione e nonostante ciò aver avuto un peggioramento psico-fisico a carico della sua persona. Se ciò viene dimostrato, il medico è responsabile nei confronti della paziente che non deve dimostrare la fattispecie della responsabilità in quanto la non riuscita degli interventi di facile esecuzione pone a carico del medico una responsabilità presunta in **“re ipsa”** (presunzione legale di colpa) a meno che, una volta dimostrato di aver ben agito secondo le regole dell'arte, egli stesso provi che l'insuccesso, o il danno eventualmente derivato, non è dipeso da un difetto della sua diligenza o perizia o prudenza, ma va ascritto a complicazioni imprevedibili o comunque a cause a lui non ascrivibili in base all'art. 1218 c.c. Questo vale anche se la colpa si configura nell'esercizio professionale svolto in una struttura sanitaria. Infatti, in caso di errata diagnosi o terapia dei sanitari, l'ente risponde direttamente della negligenza ed imperizia dei propri dipendenti e la prova della mancanza di colpa è a carico del prestatore d'opera, ossia del medico.

Intervento complesso

È a carico del medico dimostrare la difficoltà della prestazione. Se egli dimostra ciò la non riuscita della prestazione a causa di una sua colpa lieve non è sufficiente ad assurgere a responsabilità perché interviene la tutela prevista dall'art. 2236 c.c. A carico del/la paziente è dimostrare l'errore del medico, i suoi tempi e modi e quali sarebbero state le tecniche alternative ritenute più idonee alla corretta esecuzione dell'incarico. Successivamente deve altresì dimostrare che nonostante la complessità dell'intervento, l'insuccesso è ascrivibile esclusivamente ad imprudenza o negligenza o imperizia grave. Da qui l'importanza delle Consulenze Tecniche di Parte e di conseguenza delle competenze specifiche dei dermatologi che se ne assumono l'onere gravoso.

Intervento con risultato pattuito

È a carico del paziente dimostrare l'intesa preventiva con il medico ed a carico di quest'ultimo dimostrare che il risultato non è stato raggiunto per cause non a lui imputabili.

Extracontrattuale:

la prova del fatto e della colpa spetta al danneggiato in base all'art. 2697 c.c., secondo cui chi vuol far valere un diritto deve provarne il fondamento; fa eccezione il danno in RCA per il quale si presume la colpa del conducente se egli non prova di avere fatto tutto il possibile per evitare il danno (art. 2054 cc) restando a carico del danneggiato solo la prova del danno patito

Giudizio sul grado di responsabilità

Una volta accertata la responsabilità di un comportamento nella “causazione” del danno, in ambito giudiziario si procede a stabilirne l'entità. In civile sussiste un'attenuazione della responsabilità per imperizia nei casi di provata difficoltà ossia si è condannati solo per colpa grave allo scopo di non mortificare troppo il debitore inadempiente; non in penale, come si vedrà più avanti. Ai fini del giudizio sul grado di responsabilità del prestatore d'opera, la giurisprudenza fa riferimento al disposto, più volte citato, dell'art. 2236 c.c. che così recita: *“Se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o di colpa grave”*, a patto che il medico

abbia operato con la massima diligenza possibile, come sempre deve fare. Per problemi di speciale difficoltà si devono intendere, secondo la Giurisprudenza, i casi nuovi, eccezionali e straordinari, non ancora adeguatamente studiati dalla scienza o sperimentato a sufficienza nella pratica, i casi caratterizzati da patologia equivoca con segni non chiari e di dubbia origine, specie nelle fasi iniziali, insoliti per la loro particolarità o rarità ovvero dibattuti con riguardo ai metodi tecnici da adottare per risolverli (Cass. 9471/2004) e infine casi con un tasso elevato di diagnosi errate per quel tipo di patologia e gravati da frequenti insuccessi di risultato, anche se ciò recentemente è stato contestato dalla sentenza 10297/2004 della Corte di Cassazione, per cui l'elevata percentuale di esiti negativi di un intervento, d'ora innanzi non potrà più essere invocata dai medici per sottrarsi al ristoro dei danni cagionati in caso di dolo o colpa grave. La limitazione della responsabilità nei casi complessi, come è confermato da copiosa giurisprudenza, non riguarda la colpa per negligenza e l'imprudenza di cui l'autore deve sempre rispondere, sia in civile che in penale e per tutti i gradi di colpa, poichè non è ammissibile in alcun caso che il sanitario si distraiga o sia temerario nella sua condotta, prudenza o diligenza che non devono mai difettare in chi esercita la professione sanitaria, ma riguarda l'imperizia, di cui egli non risponde se ha commesso un errore trascurabile o lieve, ma solo in caso di errore inescusabile ossia grave.

Alla luce del recente orientamento della Cassazione, rimane valida la limitazione della responsabilità in civile, mentre in penale la tendenza è verso la punizione anche della colpa lieve del medico, *“responsabile degli eventi lesivi causati agli assistiti per errore professionale nelle prestazioni complesse...”*. Ciò è giustificabile dal fatto che in penale l'oggetto della tutela non è il patrimonio, ma la vita umana. Al contrario nei casi di semplice approccio e risoluzione, la responsabilità sussiste anche per errori minimi. Per concludere: gli ambiti di applicazione del 2236, che proteggono il medico responsabile di colpe lievi, si sono via ristretti sino a divenire negli ultimi anni quasi marginali, specie in penale, ambito quest'ultimo dove ad un giusto atteggiamento rigoroso nell'accertamento causale della colpevolezza corrisponde nei confronti del medico una estrema severità nel giudizio della sua colpa e un ampliamento parallelo della tutela risarcitoria del paziente, come dire: *“una volta accertata la colpa in penale, il suo grado è quasi ininfluenza (punibili anche gli errori lievi) per essere condannati”*.

TERMINI DELLA PRESCRIZIONE

Variano a seconda dell'ambito in cui si configura la responsabilità

Ambito Civile

La responsabilità contrattuale si prescrive in un lasso di tempo diversificato, in virtù dell'obbligo di mezzi e di risultato, a partire da un momento preciso, anch'esso variabile a seconda dei casi, giuridicamente denominato “dies a quo”. Nel primo caso il termine temporale è di dieci anni (art. 2946, c.c.) dal momento (“dies a quo”) in cui **il diritto può essere fatto valere** dal danneggiato (art. 2935 c.c.), che dal punto di vista giuridico è rappresentato dalla verifica

dell'inadempimento, mentre dal punto di vista sostanziale coincide con l'esteriorizzazione del danno da esso derivante. Il problema non si presta a discussioni se l'inadempimento coincide con la manifestazione del danno o con la sua percezione da parte del paziente, come quasi sempre accade in Dermatologia e Medicina Estetica; la discussione sul "dies a quo" interessa invece quelle tipologie di danno che si verificano a distanza di tempo dall'inadempimento o peggio ancora quando se ne ha la consapevolezza, che può realizzarsi ancora più tardi rispetto alla manifestazione effettiva del danno (si pensi ai danni dell'apparato riproduttivo). In queste circostanze, alcune sentenze garantiscono la tutela del danneggiato anche in caso di danni estetici semplici o associati ad alterazioni funzionali, riportando la decorrenza della prescrizione dell'illecito a distanza di anni dall'errore colpevole, ossia dall'intervento. Nel secondo caso, in base all'art. 2226, 2° comma c.c., "il committente, a pena di decadenza, denunciare le difformità ... di risultato previsto ... al prestatore d'opera entro otto giorni dalla scoperta e l'azione si prescrive entro **un anno** dalla consegna, ossia dalla fine della prestazione d'opera".

La responsabilità extracontrattuale si prescrive in un lasso di tempo inferiore a quello della contrattuale, così come previsto dall'art. 2947 - 1° comma, c.c., e nella fattispecie in cinque anni a partire dal momento della verifica del fatto giuridico (azione + evento dannoso) fonte del danno ingiusto; fatto giuridico, verifica del danno, danno manifesto da illecito civile ex art. 2043 c.c. e sua consapevolezza possono non coincidere, come anche azione illecita ed evento dannoso, per cui in tali circostanze, per giurisprudenza costante, il "dies a quo" coincide con il momento della verifica dell'evento dannoso. Per ulteriori danni manifestatisi indipendentemente dal danno primario, il diritto a chiederne il risarcimento segue le stesse regole testè enunciate.

Ambito Penale

Nel caso in cui il fatto dannoso integri gli estremi del reato, la sua prescrizione ha durata quindicinale dal momento della verifica del danno manifesto e in tal caso tale diritto si applica anche all'azione civile in base all'art. 2947, 3° comma c.c.

Responsabilità Disciplinare

Il termine prescrittivo è di cinque anni, come previsto dall'art. 51 del d.P.R. 5 aprile 1950 n. 221.

ESENZIONE DELLA RESPONSABILITÀ:

Esistono delle evenienze per le quali il medico è esente da responsabilità ossia il risarcimento non è dovuto nei casi già accennati di error scientiae, nei casi previsti dall'art. 2236 c.c. in civile, nei casi di negligenza e imprudenza del paziente ben informato, che non ha collaborato o che non ha seguito i consigli del medico o in casi di autolesionismo, qualora l'errore è occorso in modo imprevisto e imprevedibile, nei casi di forza maggiore o ai limiti del fortuito ossia imponderabili, eccezionali e inevitabili (art. 45 codice penale). La prova del caso fortuito, come di tutte le cause che escludono la punibilità del fatto, deve essere fornita dall'imputato in modo rigoroso secondo quanto espresso dalla sent. n. 4220 del 22-03-1989, Sez. IV.

PROCEDIMENTI GIUDIZIARI PER UNA PRESUNTA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE

La presunta "colpa professionale" può portare a ben cinque procedimenti giudiziari per una unica causa, il che dovrebbe far **riflettere e non poco...** chiunque dia inizio ad un'azione giudiziaria, spesso infondata,

- 1) Procedimento **penale** per lesioni o morte;
- 2) Procedimento **civile** per richiesta di risarcimento;
- 3) Procedimento civile con pagamento dell'ASL e possibile, successiva **rivalsa** sul medico - per colpa grave - come da regole fissate dalla Corte dei Conti.
- 4) Procedimento civile dell'ASL verso il medico, con possibilità di **licenziamento**;
- 5) Procedimento ordinistico, con ulteriori penalizzazioni

CONCLUSIONI:

Per concludere, si può affermare che è finita l'epoca in cui si considerava la prestazione medica come attività sacra e non censurabile. Tuttavia come ha ben espresso la Corte Costituzionale con la sentenza n° 166 del 28/11/73, la valutazione del comportamento del medico deve contemperare due opposte esigenze: non mortificare l'iniziativa del professionista col timore di ingiuste rappresaglie da parte del cliente in caso di insuccesso e quella inversa di non indulgere verso non ponderate decisioni o riprovevoli inerzie del professionista, a tutela della salute. Dopo questa puntuale anche se incompleta disamina eseguita sulla vasta tematica della responsabilità professionale in qualità di operatori del campo medico è interessante riportare alcune riflessioni di chi opera invece nell'altro campo del settore medico giuridico, ossia di un giurista, i cui pensieri in merito non si discostano affatto dai nostri :

APPENDICE

RIFLESSIONI a cura di Cosimo Prete e Giovanna Muci
Avvocati del Foro di Lecce
Responsabili Settore Legale del CeSIDeL "Vanni Labrini"

MEDICI ACCUSATI INGIUSTAMENTE: EFFETTO BOOMERANG Se risponde a verità che il medico, nell'esercizio della sua professione, è civilmente e penalmente responsabile del danno ingiusto eventualmente provocato al paziente per dolo o colpa grave ossia per errore inescusabile e ne risponde come qualunque altro soggetto secondo il principio generale espresso dall'art. 1218 c.c., se non prova che l'inadempimento o il ritardo è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile", è altrettanto vero che la maggior parte delle denunce contro il medico per malpractice sono infondate ed ingiuste, ovvero il medico non ha colpa alcuna nei due terzi e più dei casi in cui si verifica un danno alla salute del paziente per presunti errori professionali. Il problema è molto importante e di scottante attualità perchè le accuse contro i medici stanno aumentando ogni giorno di più in tali evenienze, soprattutto in fase giudiziaria, **di fatto il vero danno ingiusto alla persona è quello che subisce il medico**, sia a livello psico-fisico che a livello dell'immagine professionale, con inevitabili ripercussioni in ambito lavorativo e familiare. Qualora nei confronti del medico innocente si incardini un procedimento civile e/o penale senza alcun fondamento definito "temerario" dai giuristi, l'ordinamento giuridico dà facoltà allo stesso di agire contro colui che lo ha accusato ingiustamente, chiedendogli congruo risarcimento per essere stato leso il suo diritto all'immagine, alla reputazione, al buon nome, alla riservatezza, all'identità personale e professionale, al suo onore di medico e, soprattutto, di uomo. È opportuno, pertanto, prevedere sanzioni più significative, vale a dire condanne risarcitorie con effettiva valenza deterrente per chi abbia iniziato una causa con il solo e consapevole obiettivo di trarre un guadagno economico speculativo ai danni del medico incolpevole e della sua assicurazione, incurante delle conseguenze umane e patrimoniali che si scatenano inesorabilmente in capo al soggetto o ai soggetti ingiustamente accusati... infine "se, ogni persona prima di querelare o citare in giudizio un medico ricordasse il detto "non fare agli altri quello che non vorresti fosse fatto a te" e tenesse presente la gogna mediatica cui inevitabilmente viene esposto l'accusato, probabilmente sarebbe più cauto"...

Riflessioni tratte da: [Da www.dermatologialegale.it](http://www.dermatologialegale.it)

2° Corso di formazione in Dermatologia Legale

La responsabilità professionale e la difesa dalle accuse ingiuste

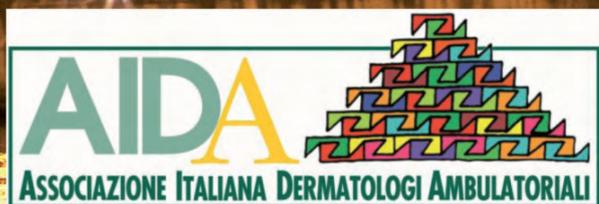
**Principi e casistica
in ambulatorio ed in tribunale**

Responsabile Organizzativo:
Domenico Piccolo

Responsabile Scientifico:
Valerio Cirfera

23/24 settembre 2016

**Francavilla al Mare (CH)
Villa Maria Hotel & Congress Center**



Promosso da:



Con il Patrocinio di:



Segreteria Scientifica:

Marianna Breda

Antonella Piccioni

Accreditamento ECM:

Il Meeting verrà accreditato presso il Programma nazionale di Educazione Continua in Medicina per Medici Chirurghi, specializzati in Dermatologia e Venereologia, Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Medicina Generale, Medicina Legale.

Il numero dei crediti assegnati verrà comunicato in seguito.

Obiettivo formativo "Linee guida - protocolli - procedure"

Provider ECM AIDA n. 3910 - N. 100 Partecipanti

Modalità di Partecipazione:

Quota di Iscrizione: 150,00 euro +Iva

L'iscrizione include: Plico ECM, Materiale congressuale e didattico, Coffee Break.

La conferma dei servizi dovrà essere accompagnata dalla ricevuta del pagamento della quota prevista.

Sede del Corso:

Villa Maria Hotel & Congress Center

Contrada Pretaro - Francavilla al Mare (CH)

Segreteria Organizzativa:

Joining People Srl

Via F. Ferraironi, 25 T3A - 00177 - Roma

Tel +39 06/2020227 - Fax +39 06/20421308

info@joiningpeople.it - www.joiningpeople.it



Gubbio **16**

Dermoscopia ed Imaging Cutaneo

Advanced Meeting

- percorsi -

Chairmen: S. Gasparini, G.L. Giovene

15-17 settembre 2016

Park Hotel Ai Cappuccini

Segreteria Organizzativa



Joining People Srl
Tel +39 06/2020227 - Fax +39 06/20421308
gubbio@joiningpeople.it - www.joiningpeople.it

 **dermoscopyforum**
estendi la tua dermoscopia

www.dermoscopyforum.it

Comunicazione **NON** VERBALE

www.joiningpeople.it

LA COMUNICAZIONE NON VERBALE IN AMBIENTE SANITARIO

Il corpo comunica molto di più delle parole: ogni gesto, ogni sguardo, ogni movimento può avere un significato importante da conoscere. In ambiente sanitario conoscere il linguaggio del corpo e il significato dei principali segnali non verbali può fare la differenza, nella relazione con i pazienti, con i loro familiari, con i colleghi di equipe e le altre equipe.

La CNV permette di migliorare il dialogo, di facilitare la diagnosi e di sviluppare alleanza terapeutica.

INFORMAZIONI SUL CORSO



ESERCITAZIONI
INTERATTIVE
IN AULA



10
CREDITI
ECM



FORMAZIONE
PRATICA
ESPERIENZIALE



MANUALE
DIDATTICO
PROFESSIONALE

PROGRAMMA DIDATTICO

- L'amigdala e il linguaggio del corpo
- Metodologia della lettura della CNV
- Segnali di gradimento
- Segnali di rifiuto
- Segnali di tensione emotiva
- Psicogeografia in ambiente sanitario
- La CNV in ambiente sanitario
- CNV e relazione operatore-paziente
- *Esercitazioni interattive esperienziali*

ISCRIZIONI

QUANDO: sabato 22 ottobre 2016

DOVE: il corso si terrà a ROMA

ORARI: 09:00-18:30

QUOTA D'ISCRIZIONE standard **250 € + iva**
Promozione entro il 15.09.2016 **150 € + iva**

Il corso verrà accreditato presso il Programma Nazionale di Educazione Continua in Medicina per **tutte le professioni sanitarie**.

Obiettivo formativo ECM:
aspetti relazionali e umanizzazione cure.

Provider ECM e Segreteria Organizzativa

JOINING PEOPLE s.r.l.

Via Francesco Ferraironi, 25

Ed. T3/A - 00177 ROMA

Tel.: +39.06.20.20.227

Fax: +39.06.20.42.13.08

www.joiningpeople.it

info@joiningpeople.it

