

DA 2.0

Dermatologia Ambulatoriale 2.0

Organo ufficiale
dell'Associazione Italiana
Dermatologi Ambulatoriali

Anno 2015 - n. 2
settembre 2015



LA REDAZIONE

Dermatologia Ambulatoriale 2.0

Organo ufficiale dell'Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali

Anno 2015 - n. 2
settembre 2015

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

Borè S.R.L.

Via Roma, 73 - 73039 Tricase (LE) - Italy

www.boresrl.com



SOMMARIO

EDITORIALI

- *Alessandro Martella - 5*

APPROFONDIMENTO

- *Dermatosi autoinflitte: una nuova classificazione di Antonio Garcovich - 24*
- *Acne e isotretinoina - 33*

REBUS 57



ANGOLO DELL'ESPERTO

- *Caso pratico su di un caso di reazione anafilattica da antibiotico topico di Valerio Cirfera - 47*

IL CASO

- *Poroma eccrino di Saturnino Gasparini - 42*
- *I casi clinici di Gian Luigi Giovane - 44*

I DERMATOPATOLOGI



Alessandro Martella
Dermatologo 2.0, ideatore, autore e responsabile di www.myskin.it
Scatto per passione quando fotografo e per hobby quando corro



Gian Luigi Giovene
Responsabile Scientifico AIDA



Antonio (Toni) Garcovich
Preso la laurea in Medicina in quel della "Sapienza", decise di studiare il cuore iscrivendosi a cardiologia. -Non farò mai il "pellaro" disse Toni ad un suo compagno di Università allora aspirante dermatologo sin dalla nascita. Ma essendo Toni un dalmata, per nascita, dovette cominciare a studiare tutte quelle macchie e ancora, come vedi, non ha finito, scoprendo infine che oltre alla scienza ci vuole sempre un buon cuore per capirle tutte a fondo.



Valerio Cirfera unendo insieme la professione di dermatologo e la passione per le tematiche legali è un esperto di dermatologia legale.



Domenico Piccolo
Quarantacinque anni ben portati. Amante del lavoro e della famiglia. Appassionato di sport e tifosissimo della Juventus al punto di aver scelto di avere una figlia bianca ed uno nero. Il suo più grande pregio è la tenacia, il suo più grande difetto la testardaggine. Come tutti gli abruzzesi può essere definito "forte e gentile".



Saturnino Gasparini
Appassionato ed esperto di dermoscopia, oncologia e chirurgia dermatologica

EDITORIALE

Che l'avvento di internet abbia rotto definitivamente il tradizionale e consolidato modello editoriale è innegabile ed è sotto gli occhi di tutti o meglio davanti agli occhi di tutti visibile sul monitor del proprio pc o sul display dello smartphone.

Il punto non è che l'editoria su carta è finita, è morta o morirà presto perché non lo sarà mai in quanto è già stata e sarà sempre più ripensata, reinventata e integrata con i nuovi canali di comunicazione in differenti modelli di business rispetto a quelli attuali.

DA 2.0 ne è un esempio.

Il problema è che l'avvento di internet, così come in tanti settori ha eliminato l'intermediazione consentendo a tutti di scrivere e pubblicare dando, come affermato di recente da Umberto Eco in occasione della laurea honoris causa in "Comunicazione e Cultura dei media", il diritto di parola agli imbecilli.

L'affermazione di Eco, che ha scatenato molteplici reazioni in rete, a mio avviso mirava a sollevare il problema dell'indifferenza delle piattaforme in rete per lo scambio di informazioni nei confronti ad esempio dei contenuti osceni, offensivi e privi di fondamento.

Qualche tempo dopo, come se il messaggio di Eco fosse stato accolto da chi di dovere, Steve Huffman, fondatore e ceo di Reddit - popolare piattaforma per lo scambio d'informazioni - ha affermato: "Non abbiamo fondato Reddit per garantire la libertà di espressione ma per avere un posto nel quale si può sviluppare una discussione aperta e onesta. E' un obiettivo complicato. Non avevamo gli strumenti per realizzarlo ma li stiamo costruendo".

Il cambiamento di rotta è importante perché per la prima volta le piattaforme di scambio delle informazioni diventeranno corresponsabili, insieme agli autori, delle informazioni pubblicate in rete.

Tutto ciò significa che tali piattaforme hanno compreso l'importanza di puntare alla qualità e non alla quantità di notizie e contenuti.

Pertanto, la qualità dell'informazione non è più in funzione del mezzo, se cartaceo o meno, ma diventa una responsabilità condivisa, in questo caso tra l'autore del contenuto e la piattaforma per la pubblicazione, e dal metodo utilizzato.

Il passo successivo?

Sempre più i contenuti di qualità saranno accessibili a pagamento o dopo l'accesso ai dati di ognuno per la profilazione individuale.

Alessandro
Mistella

AIDA A



AIDA corre verso il nuovo che avanza!



Cari Amici,

Vorrei iniziare questo mio editoriale ringraziando tutti i colleghi che hanno partecipato attivamente e con entusiasmo al XXIV congresso nazionale AIDA tenutosi a Riccione dal 27 al 30 maggio 2015. Ringrazio anche le numerose aziende che anche in questa occasione ci hanno sostenuto e supportato.

E' indubbio che l'organizzazione dell'edizione di quest'anno non si è avviata con il consueto entusiasmo vista la grave perdita di una delle pietre miliari della nostra associazione, Paolo Silvestris, che è mancato solo pochi mesi prima del congresso. Non è stato facile, ma proprio Paolo mi ha dato la forza di impegnarmi al massimo proprio lui che poche settimane prima della sua morte mi aveva detto che con lui o senza di lui avremmo dovuto fare un grande congresso perché l'associazione è più importante dei singoli! Me lo devi promettere, mi disse.

E così è stato fatto per Paolo e per tutti coloro che hanno sempre sostenuto e creduto nell'AIDA.

Riccione si è dimostrata una location ideale per il nostro evento. Il palazzo dei congressi, bellissimo e funzionale, una perfetta sede per accogliere i partecipanti e le aziende in un'atmosfera rilassante e molto professionale.

Il clima, la bellezza del mare e degli hotels, l'armonia che si è creata tra tutti noi hanno fatto il resto. Il numero degli iscritti è stato rilevante e l'interesse suscitato ancora maggiore.

Il programma scientifico, ideato da Gian Luigi Giovane e concertato con il consiglio direttivo, è risultato vincente: una perfetta combinazione tra relatori di grande levatura, lo spessore scientifico delle relazioni, il taglio pratico della presentazione a vantaggio dei partecipanti che da sempre contraddistingue i nostri congressi. Anche i corsi laser, organizzati dagli amici della SILD e quello di dermatologia legale, organizzato da Valerio Cirfera e dal suo gruppo, hanno avuto successo sia in termini di partecipazione che di qualità degli eventi stessi.

L'assidua presenza in aula di tutti i partecipanti ha confermato la validità scientifica delle relazioni. Anche quest'anno non sono mancate le presentazioni fatte da ospiti internazionali che hanno dato lustro e prestigio al nostro congresso. Le sessioni scientifiche sono state suddivise per argomenti in maniera da poter trattare al meglio ogni aspetto innovativo di patologie dermatologiche. Così è stato per il melanoma, l'acne, i non melanoma skin cancers, la dermatologia estetica, etc.

La giornata inaugurale, dopo il dovuto tributo a Paolo Silvestris, è stata incentrata sulla figura del dermatologo 2.0, cioè su tutti i contenuti formativi necessari per passare dal dermatologo "old style" al dermatologo moderno (studio medico, normative, attrezzature e finalità che dovrebbe avere un dermatologo del nuovo millennio).

Con l'ausilio di alcune aziende farmaceutiche vicine alla nostra associazione non sono mancati i momenti ludici e divertenti post-congressuali. Memorabili la serata disco del giovedì e quella caraibica del venerdì. Anche questi momenti di socializzazione sono serviti a rendere l'atmosfera del nostro congresso ancora più frizzante e divertente.



L'occasione è stata propizia anche per organizzare un pranzo informale finalizzato ad un confronto amichevole con tutte le aziende partecipanti, perché è necessario per il successo di eventi come questo, avere presenti anche le necessità e le difficoltà di chi nei congressi deve investire.

Cosa ci aspettiamo dal prossimo congresso AIDA (il XXV della nostra amata associazione)? Come sempre voglio ripartire con slancio ed entusiasmo: i successi ottenuti a Riccione dovranno essere per noi non un traguardo, ma un punto di partenza per migliorare ancora. Per questo torno a chiedere l'aiuto di tutti gli iscritti, dei membri del direttivo, dei responsabili regionali e di tutti coloro che hanno a cuore il futuro della nostra associazione. Il prossimo, sarà il mio ultimo anno da Presidente e vorrei poter concludere il mio prestigioso incarico con la consapevolezza di aver dato tutto me stesso per l'AIDA, come voleva Paolo e come sento sinceramente di fare.

A

I

D

A



HS Idrosadenite Suppurativa



Con il patrocinio di:



NON È VITA O MORTE, IL LABIRINTO.
IL LABIRINTO È SOFFERENZA.



Il fondamento.

“...tese la mano e lo toccò”.

Quando decisi di approfondire il mio rapporto con l'idrosadenite suppurativa che era con me da molti anni prima, lo feci senza sapere chi ero e dove andavo.

Essere paziente orfana di diagnosi e terapie da lungo tempo aveva destato in me una speranza: essere curata.

Accarezzavo, al contempo, l'idea di riuscire, attraverso chissà quale itinerario, a trovare una chiave di svolta per i reclusi in un dolore dal nome impronunciabile, difficile da ricordare, enigmatico.

L'itinerario non era definibile, molti gli imprevisti, incalcolabili i costi, tortuose e scivolose le salite, repentine le discese.

E' iniziata così la mia “commozione” per le persone affette da idrosadenite, insieme al travaglio per una causa considerata persa dai più. Una passione.

Senza l'aiuto premuroso dell'altro il malato di idrosadenite non riesce a trovare autonomamente uno scudo nella sofferenza.

Accarezzo sempre lo stupore mio e nei miei fratelli e sorelle di ventura quando il vigore fa capolino nella stratificata disperazione e solitudine.

La cura è il fondamento essenziale.

Cura è preoccuparsi di cercare “cose” per far fronte all'esserci e all'esserci da malati e/o per i malati di idrosadenite.

La vita comincia a finire quando si diventa silenziosi sulle cose che contano davvero

È ciò che accade quando il silenzio nasconde il dolore di una malattia rara¹: l'**idrosadenite suppurativa (HS)**. Una malattia sommersa, con un nome tanto difficile che pochi conoscono e pochi riescono a pronunciare correttamente.



“Sono sedici anni che non vedo il mare. Nemmeno ricordo più cosa significhi vivere senza HS”.

Soprattutto, un nome con un significato che pochissimi sono in grado di capire, così come pochissimi, oggi, sono in grado di capire la sofferenza che porta con sé.

Ma l'idrosadenite suppurativa (HS) esiste.

Questo non è soltanto il nome

scientifico di una patologia rara attualmente semi-sconosciuta e sotto-diagnosticata. Dietro questo nome c'è soprattutto il **profondo dolore**,

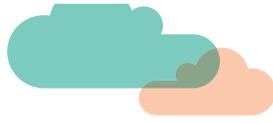
fisico e psicologico, che affligge le persone che ne sono colpite, poiché non esiste un percorso

clinico stabilito come per ogni altra malattia. L'approccio terapeutico, psicologico, chirurgico

e assistenziale richiede ad oggi una maggiore condivisione tra i medici specialisti e tra i centri specializzati e l'assistenza a livello territoriale.

Non esiste neppure la certezza della speranza di guarire.





È spendersi offrendo le proprie energie mentali e fisiche, il proprio tempo, la propria devozione, il proprio fervore.

Al di là delle terapie efficaci, appropriate, costose, reperibili, ugualmente fruibili da tutti, la prima ed unica terapia vincente resta la cura.

Ascoltare, guardare, toccare, partecipare, interagire, amplificare, diffondere.

Incontrare il dolore, la difficoltà nei movimenti, la compromissione delle zone intime, la depressione del bambino, dell'uomo, della donna, degli anziani perchè ognuno di questi possa trovare la forma migliore per vivere e per migliorare la sua vita.

Essere con il paziente e per il paziente alleati caparbi e affidabili con una chiara visione della

sua realtà biologica, personale e sociale, è la via certa perchè la cura si realizzi.

L'idrosadenite suppurativa richiede una soglia di attenzione sempre alta perchè è una presenza imprevedibile, impulsiva e violenta.

Sentire il vissuto e le esperienze di coloro che hanno i sintomi dell'idrosadenite suppurativa è avere la possibilità di aprire lo scrigno di valori e conoscenze per infondere le azioni conformi e adeguate proprio a chi si ha dinanzi.

Quando anche guarire non fosse possibile, curare lo è. Sempre.

Solo, esiste la possibilità di migliorare.

Di fatto, non esiste nulla di certo: esiste un nome complesso, e tutta la disperazione che nasconde. La solitudine silenziosa dei malati, che non sanno di cosa soffrono prima di ricevere una corretta diagnosi. La frustrazione dei pazienti quando la malattia viene loro diagnosticata, perchè non sanno a chi rivolgersi. La difficoltà di gestione della malattia da parte dei medici, che spesso sono a disagio nell'approccio al malato, non trovando gli strumenti adeguati per alleviare il dolore.

Questo è il labirinto di dolore che tiene prigionieri i malati di idrosadenite suppurativa (HS). Dietro questo nome, oggi c'è solo silenzio. E domani?

È tempo di rompere il silenzio che grava sull'idrosadenite suppurativa.

A partire dal suo nome, la porta d'accesso a questo labirinto: per questo, d'ora in poi, la chiameremo, semplicemente, HS.





comuni: ecco che tutto ciò che *prima* era normale fare ogni giorno -lo sport, andare a scuola in bicicletta, la passeggiata in centro, scherzare con gli amici- *dopo* non esiste più.

Le lesioni sono dolorose, profonde, infiammate e includono noduli, ascessi e fistole, che nella maggior parte dei casi hanno periodiche riacutizzazioni con nuove lesioni, aumento del dolore e suppurazione⁵.

I siti del corpo più colpiti sono l'inguine, le ascelle, le parti intime.

Inoltre, il nodulo⁶, nella fase effusiva, è maleodorante e compromette la vita sociale e relazionale del malato in una fase della vita già tanto delicata come l'adolescenza, in cui l'identità sociale del malato si sta ancora formando⁷.

Imbarazzo, paura, solitudine, vergogna: ecco gli stati d'animo che segnano i primi passi del malato nel labirinto dell'HS. Sono in molti a tenere nascosti i primi sintomi della malattia senza parlarne con nessuno, neppure con i genitori, per mesi, talvolta per anni.

È dalla comparsa dei primi sintomi che il malato di HS inizia a camminare nel labirinto della malattia, ma non lascia mai orme dietro di sé.



In Italia, oltre la metà dei malati⁸ attende più di un anno prima di rivolgersi a un medico: mesi e mesi segnati dall'ansia e dall'imbarazzo, in cui il paziente prova a gestire il dolore della malattia come meglio può, quasi sempre da solo o con l'aiuto dei famigliari.

I malati di HS sono nati due volte: quando sono venuti al mondo e quando la malattia si è manifestata nelle loro vite.

È questa la struggente condizione che segna chi è affetto da HS, nella maggior parte dei casi donne², ma non solo: una condizione di dolore devastante, fisico e psicologico, che cancella ogni ricordo della vita sana e spensierata vissuta fino alla comparsa dei sintomi del male.

Un prima e un dopo cambiano per sempre il corso dell'esistenza di chi soffre di HS.

Quel prima è rappresentato da una delle stagioni più belle, ma delicate della vita: la gioventù. **L'HS si manifesta comunemente dopo la pubertà**, ad un'età media stimata **tra i 21 e i 23 anni**.

È infatti durante l'adolescenza e la giovinezza che



“Mi sono rivolto a 4 medici diversi e ho effettuato 26 visite specialistiche prima di capire di ricevere la diagnosi di HS”.

compaiono i primi sintomi della malattia³. Le visite mediche sono state finora limitate ai normali controlli di routine di ogni adolescente sereno: il medico di base per l'influenza e per il certificato necessario a praticare lo sport preferito.

Davanti a sé, ogni giovane immagina il futuro come un'estate che non finisce mai. La sera si diverte a sognare cosa farà da grande. Nessun ragazzo mai immaginerebbe che, da grande, potrebbe essere -in concreto, fare, considerate la condizione invalidante e le cure quotidiane che la malattia comporta- il malato di HS.

Quel dopo è rappresentato da tutto il tempo che segue all'esordio della ma-

lattia: comunemente si tratta di un piccolo nodulo all'ascella, all'inguine o altrove che, improvvisamente, con la sua comparsa imprigiona per sempre il futuro di chi si ammala di HS⁴.

Una piccola lesione che aumenta in dimensioni, si fa dolente e limitante in molte delle attività prima

Il medico di famiglia è solitamente il primo riferimento del malato di HS: dopo aver trovato la forza e superato l'imbarazzo, il paziente prende appuntamento per una visita con preoccupazione, ma anche con la speranza di una terapia e di una guarigione.

Ancora non sa che il labirinto dell'HS lo costringerà a percorsi clinici tortuosi, segnati da incertezze, incomprensioni, umiliazioni, dubbi, figure mediche sempre diverse e pareri contrastanti prima di giungere ad una diagnosi definitiva.

La maggioranza dei pazienti affetti da HS si rivolge a numerosi medici (medici di base, Pronto Soccorso, chirurghi, dermatologi, ginecologi, altri specialisti) prima di scoprire il nome della malattia di cui soffre. Il malato prova sempre maggiore vergogna e imbarazzo, cui si aggiungono la rabbia e la frustrazione per il pellegrinaggio da un medico all'altro senza risposte certe e fiducia da riporre. Molte sono le giornate passate su Internet a



interrogare la rete per scoprire il nome e il senso di tanta sofferenza, mentre la vita serena prima della malattia è scomparsa. È il dolore fisico, dovuto alle lesioni, agli ascessi, alle cicatrici e alle infezioni, che ricorda in ogni istante a chi soffre di HS di essere malato: dormire, sedersi, camminare diventano attività dolorosissime e il male tormenta il paziente per tutto il giorno e per tutta la notte.

Le pareti del labirinto dell'HS sono così alte che si scontrano tra loro, con l'impossibilità di comunicare, due voci di disagio.

La frustrazione del malato, che si sente incompreso nel suo dolore, offeso per le raccomandazioni igieniche, sfiduciato nei confronti della medicina e sempre più isolato e abbandonato a se stesso e al suo male. La difficoltà di gestione del medico, che talvolta non ha mai osservato, nel corso della sua carriera, simili sintomi e non sa come aiutare al meglio il paziente, quali cure proporre, da che medico specialistico indirizzarlo per alleviare la sua sofferenza.

Spesso la cura migliore che i medici forniscono a chi è affetto da HS è l'ascolto, la comprensione dei bisogni e delle sofferenze, **un sostegno prima emotivo e umano anziché medico.**

La progressione delle dimensioni della lesione e il dolore insopportabile spingono spesso il malato al Pronto Soccorso.

Nel contesto di emergenza, è possibile che il medico dimostri scarsa empatia o disagio e fornisca di nuovo diagnosi scorrette, che variano dall'ascesso acuto fino alla malattia sessualmente trasmessa.

Una serie di indelicatezze e di incertezze terapeutiche che accrescono la rabbia, la solitudine e l'emarginazione sociale del malato, insieme alla perdita di fiducia nei confronti della scienza medica, che sembra non trovare una risposta adatta alla sua urgenza di cure, ma che invece sembra procedere per tentativi.



"Nessuno sembra sapere di cosa soffro e quanto soffro, eppure soffro ogni giorno".

Gli accessi profondi (lesioni tipiche nell'HS) sono di gestione più complessa e sono curati dal Chirurgo⁹. Il danno causato da incisioni inadeguate, in particolare in caso di incisioni "esplorative", può essere notevole. Questo tipo di incisioni è estremamente doloroso, sia durante la procedura che dopo, e può aggravare le lesioni stesse. **L'incisione è finalizzata al sollievo immediato del dolore, ma non influisce sullo sviluppo o sul decorso della malattia.**

In tutti i casi si pone il problema della medicazione: rinnovare la medicazione risulta molto doloroso e può diventare un vero incubo per i pazienti, a causa delle implicazioni economiche e d'isolamento sociale che comporta.

A questo punto del suo cammino, il malato sa di essere malato, ma non ha ancora sentito pronunciare il nome della malattia che si è impossessata della sua vita.

Infine, dopo aver tentato diversi approcci terapeutici e consultato numerosi specialisti, il malato approda alla visita dermatologica, che nella maggioranza dei casi porta alla corretta diagnosi di HS. La visita dal Dermatologo in genere è la conseguenza di un sospetto di HS da parte di uno dei precedenti medici consultati, ma in alcuni casi è il paziente stesso, esasperato da anni di disinformazione, a trovare indizi su internet o persino in programmi TV dedicati alle malattie imbarazzanti e sconosciute.



La malattia ha finalmente un nome: il suo nome è HS.

Per il malato, la diagnosi corretta rappresenta in un primo momento l'indicazione solo illusoria della via d'uscita dal labirinto di sofferenza di cui è prigioniero.

Dare un nome al dolore significa sollievo, la speranza di una cura, di un miglioramento, di una guarigione. **Dare un nome al dolore significa la possibilità di un ritorno alla vita e alla libertà dal labirinto: poco dopo, però, il malato scopre che il nome HS è solo un'altra curva, ancora più tortuosa, del suo vortice di dolore e di disperazione.**

Dopo il sollievo e il riconoscimento iniziali, la speranza di guarigione si risolve in un nome e nulla di più: la qualità della vita del malato e la situazione clinica non migliorano affatto, a causa della carenza di opzioni terapeutiche, soprattutto farmacologiche.



Ecco il significato del nome HS: una malattia cronica, invalidante, con pochissime prospettive di guarigione. Dopo anni di attesa per una diagnosi corretta, il malato di HS continua a restare prigioniero di uno stato di depressione, di angoscia, di paura per una malattia tremenda e senza concrete vie d'uscita¹⁰.

Le ripercussioni della scoperta della malattia sulla vita emotiva, psicologica e sociale del paziente sono ancora più gravi, **spingendolo all'isolamento, alla depressione, ad un'alimentazione scorretta, all'abuso di sigarette o di psicofarmaci**¹¹.

Gran parte della sofferenza è causata dalla molteplicità e dalla varietà dei trattamenti cui il malato si sottopone negli anni, spesso senza trarne miglioramenti significativi. Inoltre, le cure sono simili sia pre sia post diagnosi, dando al paziente l'idea che non esiste via di fuga al suo dolore e minando sempre più la sua fiducia nella medicina.

Allo stato attuale, **l'obiettivo del trattamento**

dell'HS è ridurre l'estensione e la progressione della malattia in modo da riportare il paziente a uno stadio più lieve di malattia.

La terapia può essere medica e farmacologica, indicata nello stadio più lieve della malattia: l'obiettivo è ridurre il numero e la durata delle ricadute mediante terapie antibiotiche, migliorare la guarigione cutanea, ridurre il dolore e, soprattutto, migliorare lo stato psicologico del malato.

La presenza di fistole e cicatrici richiede invece la combinazione della terapia farmacologica e della terapia chirurgica. L'incisione e il drenaggio possono talvolta portare a un temporaneo controllo dei sintomi, ma è preferibile evitarli poiché la recidiva dell'ascesso è pressoché inevitabile, con inevitabili ricadute sullo stato e sulla condizione sociale del malato sottoposto a continui, dolorosi e pressoché inutili interventi.



e disperazione, di fiducia in nuovi trattamenti e di disillusione per nuovi fallimenti.

I problemi al lavoro sono molti, perché restare a lungo seduti risulta impossibile per via del dolore, così come **risulta impossibile avere una relazione serena con i colleghi**, per il timore che sentano l'**odore delle lesioni**.

A causa della cronicità della malattia, dell'età dell'insorgenza e dell'impatto sulla qualità della vita, l'HS può infatti compromettere anche l'attività lavorativa di chi ne è affetto.

In assenza di un riconoscimento burocratico e giuridico, le frequenti e prolungate assenze lavorative possono essere causa di una ridotta produttività lavorativa, di mancati avanzamenti di carriera fino al licenziamento.

Ancora più alti sono i costi della malattia che, in assenza di cure realmente efficaci e risolutive, spinge i malati a dovere fare i conti economici della possibilità di prendersi cura di sé: le medicazioni,

quotidiane e più volte al giorno, derivate da interventi chirurgici sempre più frequenti e aggressivi al progredire della malattia, impongono **costi fino a 30 euro ogni giorno**.

Ecco quindi che, insieme alle visite specialistiche e alle terapie farmacologiche costose, talvolta curarsi dall'HS per i malati diventa un lusso, anziché un compito doloroso, una scelta economica anziché l'unica possibilità di stare meglio.

Infine, l'HS comporta un notevole incremento delle spese a carico del sistema sanitario nazionale, che si ridurrebbero grazie alla diagnosi precoce e ad una corretta gestione clinica della malattia, le uniche speranze per una futura gestione efficace di questa malattia.

Dolore, angoscia, solitudine, emarginazione, alternanza tra speranza e disillusione: sono questi gli stati d'animo di chi vive la malattia.

Silenzio: è questa l'unico suono che si sente all'interno del labirinto dell'HS.

C'è una distanza che conta più dei chilometri:
è quella della solitudine.

La malattia, anche nella forma lieve, ha un impatto negativo e devastante sulla qualità della vita, sia dal punto di vista fisico sia dal punto di vista psicologico: l'esordio durante la giovinezza, la cronicità della malattia, l'assenza di cure efficaci e la sede delle lesioni fanno sì che, di fatto, la vita -come ognuno di noi la intende- non esiste più per chi soffre di HS.

L'HS compromette la qualità della vita più di altre patologie della pelle, quali la psoriasi, che comunque causano una significativa disabilità, e nei suoi stadi gravi è più invalidante di altre malattie croniche meglio note, ad esempio l'asma¹². L'impatto della malattia è correlato con la gravità, la durata, l'estensione della malattia: la compromissione delle relazioni interpersonali, l'isolamento sociale e la difficoltà di vivere la vita sessuale sfo-

ciano spesso in stati di depressione, fino ad arrivare all'idea suicida.



I pazienti si sentono diversi, provano vergogna, quasi la malattia fosse uno sfregio della loro vita, e non solo della loro pelle. **Le lesioni cutanee sono spesso causa di dolore intenso, di malessere, di febbre, riducendo la mobilità del paziente e compromettendo lo stato di salute generale.**

Il malato di HS è privato ogni giorno dalla possibilità di svolgere di attività comuni come guidare, andare al cinema, vestirsi come più gli piace, andare in vacanza o uscire a cena: i malati si relazionano il meno possibile con gli altri, tendono a chiudersi in se stessi, faticando a farsi aiutare anche da chi vuole loro bene, come i famigliari, i figli, i coniugi.

Anche la vita affettiva e di coppia è spesso segnata dalle difficoltà emotive e psicologiche del malato, chiuso nel silenzio del vortice di speranza



L'HS, a causa dell'elevato carico di malattia imposto al paziente, a causa del notevole impatto psicologico, sociale ed economico, della frequente errata o mancata diagnosi e delle difficoltà di trattamento, è una patologia che attualmente configura un elevato bisogno medico insoddisfatto.



“Vogliamo uscire dal labirinto dell'HS”.

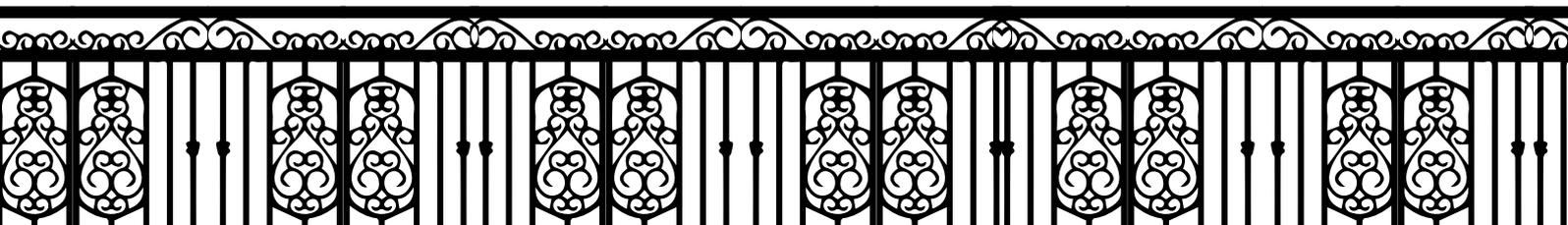
Chi è affetto da HS chiede di essere **ascoltato, compreso, sostenuto**. Chiede di **non essere lasciato solo**. **Chiede considerazione medica, psicologica, umana**. Se la malattia che ha devastato la sua vita

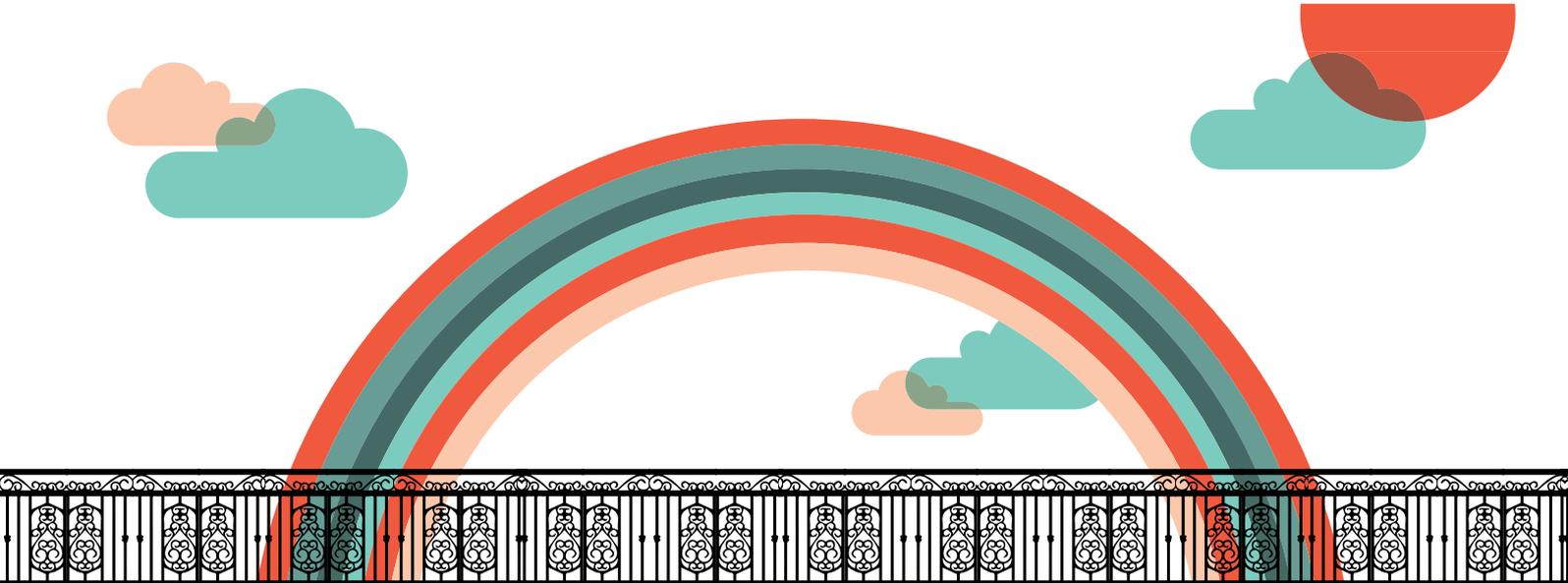
ha un nome, chiede che venga compreso e rispettato il dolore che quel nome nasconde. Medicare con farmaci e garze le lesioni della pelle non corrisponde a curare le ferite, fisiche e psicologiche, che l'HS comporta: **il malato di HS chiede che la medicina che si possa prendere cura di tutto se stesso, come essere umano.**

**NON È VITA O MORTE, IL LABIRINTO:
IL LABIRINTO È SOFFERENZA.**

abbvie

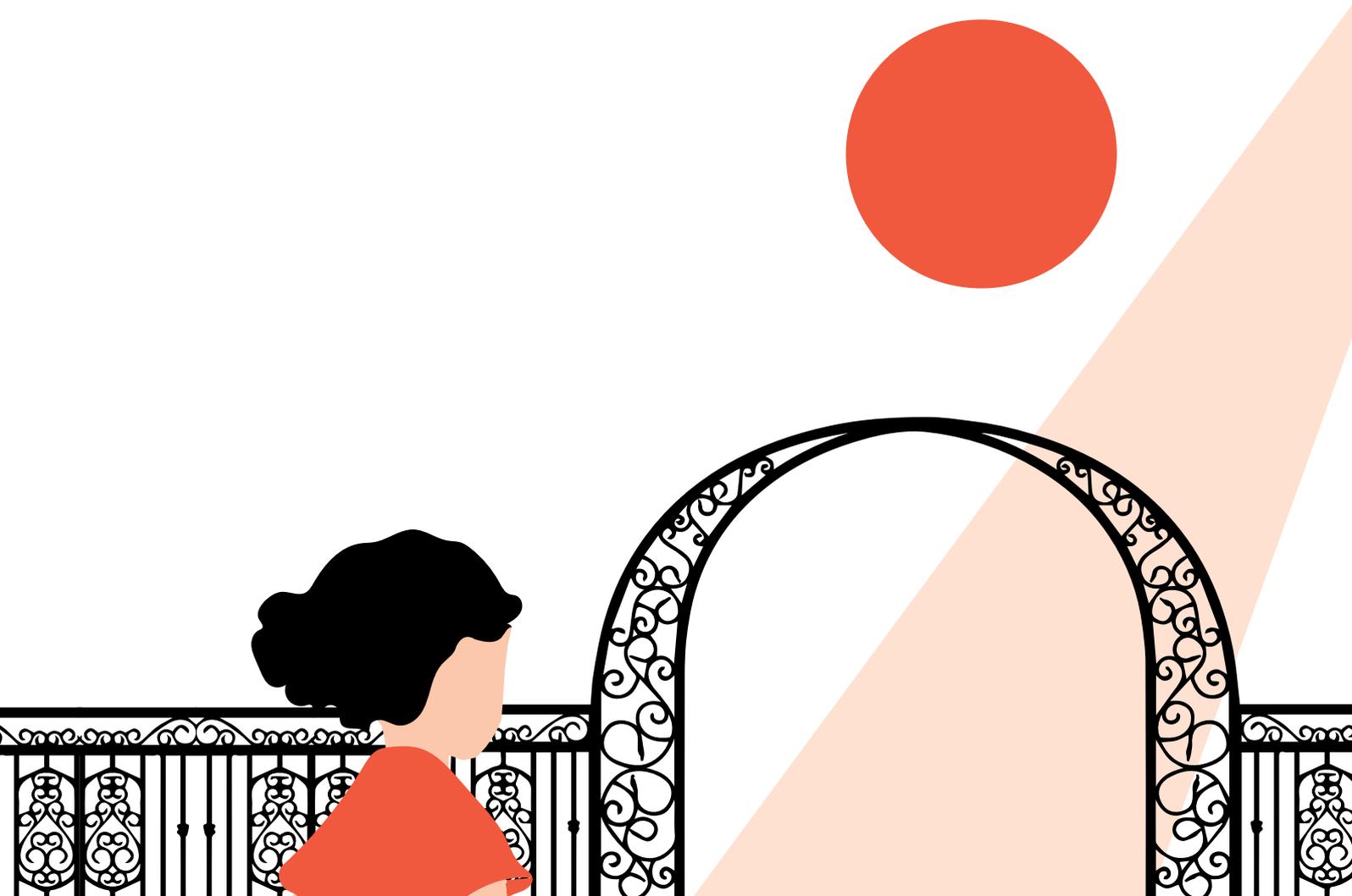
HS Idrosadenite
Suppurativa





BIBLIOGRAFIA

- ¹ Hidradenitis suppurativa: number of diagnosed patients, demographic characteristics, and treatment patterns in the United States. McMillan K. *Am J Epidemiol.* 2014 Jun 15;179(12):1477-83.
- ² Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. Canoui-Poitrine F, et al., *J Am Acad Dermatol* 2009;61:51-57
- ³ Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. Zouboulis et al, *Dermatology.* 2015;231(2):184-90
- ⁴ Hidradenitis Suppurativa. Jemec, *NEJM* 2012; 366: 158-164
- ⁵ European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. Zouboulis et al *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Apr;29(4):619-44
- ⁶ Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, eds. *Hidradenitis suppurativa.* Berlin: Springer-Verlag, 2006.
- ⁷ Psychosocial Impact of Hidradenitis Suppurativa: A Qualitative Study. Esmann and Jemec. *Acta Derm Veneor* 2011; 91: 328 -332
- ⁸ Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in Hidradenitis Suppurativa - Acne Inversa. Evidence from the national Italian Registry. Bettoli et al . *Br J Dermatol.* 2015
- ⁹ Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa in the perineal/perianal and gluteal regions. Balik et al. *World J Surg.* 2009 Mar;33(3):481-7
- ¹⁰ Depression in patients with hidradenitis suppurativa. Onderdijk et al *J EADV* 2013, 27, 473-478
- ¹¹ Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. Alikhan A, et al., *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-561
- ¹² Quality-of-Life Impairment in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Canadian Study. Alavi et al . *Am J Clin Derm.* 16(61-65) Feb 2015



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

Addio, Vito

Un altro dolore, un altro carissimo amico che ci lascia: Vito Pietrantonio, socio fondatore e primo Presidente AIDA nonché storico Direttore della Rivista "Dermatologia Ambulatoriale", è venuto a mancare dopo una breve quanto dolorosa malattia.

Personalità vivace e curiosa all'estremo, sempre attenta alle innovazioni tecnologiche e comunicazionali, amante dei viaggi che lo videro in ogni parte del globo, Vito era la quintessenza stessa dell'AIDA, rappresentandone sin dagli albori la parte più creativa e visionaria e nel contempo l'interfaccia ideale con la comunità dermatologica italiana ed internazionale.

Sue le idee originali e la realizzazione della Rivista e del sito www.aida.it, che passerà alla storia per essere stato il primo sito internet di una Società Dermatologica del vecchio continente.

Ci mancheranno tantissimo le lunghe riunioni in compagnia di quel signore elegante, dall'aria pacata, ironica e disincantata; i suoi interventi sempre acuti e saggi, il suo sguardo che di tanto in tanto si alzava dal monitor dell'inseparabile Mac per incontrare il nostro...

Addio, Vito



APPROPRIATE M



FONDI MENTO





DERMATOSI AUTOINFLITTE

UNA NUOVA CLASSIFICAZIONE

Antonio Garcovich

INTRODUZIONE

Nella pratica clinica dermatologica, del medico di medicina generale e di altri specialisti, sono frequenti le osservazioni di pazienti con lesioni cutanee autoinflitte (LCA). I dati epidemiologici (1) indicano una prevalenza delle LCA variabile da un minimo di 0,03% ad un massimo di 9,3%, con un rapporto Maschi/Femmine variabile da 1:3 a 1:20. Queste lesioni nei pazienti sono spesso correlate con disturbi mentali o del comportamento, per cui il dermatologo dovrebbe avere maggiore familiarità con gli aspetti psichiatrici e psicologici sottostanti a queste manifestazioni.

Una pletera di differenti termini si può riscontrare in letteratura per la descrizione di queste condizioni cliniche: automutilazioni, sindromi autodistruttive, patomimie, dermatosi factizie, dermatiti artefatte, escoriazioni neurotiche, dermatotillomania ecc. che rendono problematica una ordinata classificazione. A volte le LCA possono rassomigliare e mimare patologie dermatologiche note, da ciò il termine patomimia.

Un gruppo di studio interdisciplinare di dermatologi, psichiatri e psicologi (2) ha proposto una nuova terminologia e classificazione delle lesioni autoinflitte in dermatologia (Self-Inflicted Skin Lesion - SISL). Secondo questa *position paper* (European Society for Dermatology and Psychiatry) lesioni cutanee di auto mutilazione e di auto aggressione che si osservano in pazienti con gravi condizioni psichiatriche,

quali sindromi autistiche, schizofrenia, ritardo mentale, non possono essere incluse nelle categorie delle LCA, essendo prevalente in questi casi la diagnosi di disordine psichiatrico maggiore con sintomi cutanei.

Una classificazione su base morfologica di queste manifestazioni cutanee non è facilmente realizzabile, per la varietà delle presentazioni. Risulta più utile analizzare e classificare l'anormale comportamento che sta alla base di queste manifestazioni. A questo scopo il clinico di fronte a questi pazienti può utilizzare il seguente metodo procedurale:



1. Il comportamento responsabile del danno somatico è negato dal paziente? Se la risposta è sì dobbiamo procedere ad una ulteriore discriminazione.
2. C'è un incentivo esterno al comportamento del paziente? Se la risposta è sì ci troviamo di fronte a un caso di simulazione (*malingering*), se la risposta è no ci troviamo di fronte al disordine factizio.

Con il termine di *dermatosi factizie* si devono definire tutte quelle lesioni cutanee auto provocate dal paziente e di cui egli nega la natura autoindotta, mentre con il termine di *simulazioni* sono indicate quelle lesioni provocate intenzionalmente dal



DERMATOSI AUTOINFLITTE

soggetto per ottenere un vantaggio esterno, ma di cui nega ogni responsabilità.

La *simulazione* può interessare ogni ambito della medicina, in dermatologia si finge un sintomo o si produce un danno cutaneo ex novo oppure si aggrava una dermatosi preesistente per ottenere un vantaggio sociale o finanziario (risarcimento, rendita), o evitare un compito sgradevole (turno lavorativo, servizio militare, corvee ecc.). In questi casi il paziente nega sempre la propria responsabilità nella provocazione delle lesioni.



Nel disordine factizio il paziente si produce un danno cutaneo, talora in maniera inconscia ma senza un beneficio esterno. Sul piano morfologico le dermatosi factizie (o disordine factizio) hanno aspetto bizzarro, spesso in sedi corporee più facilmente raggiungibili dalla mano dominante, l'anamnesi è vuota. Nel disordine factizio il paziente nega la responsabilità nella provocazione del danno cutaneo, che può essere prodotto artificialmente ex novo o anche aggravare dermatosi preesistenti, interferendo ad es. con il processo di cicatrizzazione. La motivazione a questo comportamento può rappresentare il tentativo del soggetto di affrontare una difficile situazione esistenziale o emotiva assumendo il ruolo di malato senza vantaggi tangibili immediati. In questi pazienti si possono riscontrare tratti di ansia, depressione, stress. Nel set clinico il disordine factizio può essere considerato come indiretto grido di aiuto del paziente per un situazione psicologica, che non riesce a controllare e ad elaborare con un linguaggio verbale. Se il paziente non nega la sua responsabilità nella provocazione del danno cutaneo ci trovia-

mo di fronte a un comportamento compulsivo o impulsivo. Per questo motivo il clinico dermatologo dovrebbe avere familiarità con alcune terminologie psichiatriche.

Comportamento compulsivo è definito un comportamento ripetitivo, spesso associato ad una componente ideativa di tipo ossessivo, esso ricorre molte volte nella giornata, causa perdita di tempo, disturbi interpersonali e sociali, è potenzialmente autolesivo, ogni tentativo di controllo causa aumento della tensione psicologica, che alla fine induce l'atto compulsivo dando un qualche sollievo al paziente.

Compulsione cutanea: la manipolazione compulsiva comporta diverse forme di lesioni alla cute e agli annessi che vengono descritte come: dermatillomania, acne escoriata, onicofagia, onicotillomania, tricotillomania, tricofagia, tricotemnomania, morsicatio buccarum, cheilite autotraumatica ecc.

Il *comportamento impulsivo* è invece caratterizzato da atti isolati, ricorrenti ma non ripetitivi, di aggressività verso se stessi o gli altri, senza componente ossessiva, che danno un rapido ma breve sollievo a vari stati psichici intollerabili al soggetto. Nel comportamento impulsivo il paziente si procura il danno cutaneo in vari modi con tagli, bruciature, percosse o scarificazioni. In questi pazienti vi è un disturbo del controllo degli impulsi. Il dermatologo di fronte al paziente con sospetta LCA dovrebbe evitare domande dirette, preferire domande a risposta libera (ad es.: come sono apparse queste lesioni?), raccogliere non solo la storia clinica ma anche informazioni sul contesto familiare, sociale, lavorativo e sugli aspetti emotivi mantenendo sempre un atteggiamento empatico. Spesso i pazienti rifiutano la consultazione psichiatrica, per questo motivo il clinico dermatologo dovrebbe stabilire un rapporto di fiducia con il paziente liberandolo da sensi di colpa e di stigma sociale.





BIBLIOGRAFIA

1. Kocalevent RD , Fliege H, Rose M, Walter M, Danzer G, Klapp BF.: Autodestructive syndromes. Psychother Psychosom 2005; 74: 202-211.
2. Self-Inflicted Lesions in Dermatology: Terminology and Classification. A Position Paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP) Acta Derm Venereol 2013; 93: 4-12

ICONOGRAFIA

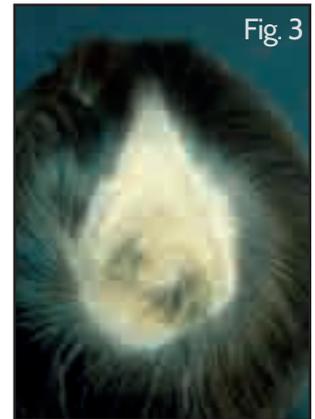
Fig. 1: dermatosi factizia: ulcera a stampo con crosta ematica

Fig.2: dermatosi factizia : eritema e disepitelizzazione con margini netti

Fig.3: compulsione cutanea: tricotillomania infantile

Fig.4: compulsione cutanea: cosidetta acne escoriata

Fig.5-6 : simulazione di aftosi bipolare del morbo di Bechet: ulcera a stampo dello scroto e lesione a stampo della mucosa gengivale



ISORIAC® 10mg - 20mg

ISOTRETINOINA

**Contro
l'ACNE**
insieme

Indicazioni terapeutiche¹

Forme gravi di acne (quali acne nodulare e conglobata o acne a rischio di cicatrici permanenti) resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici sistemici e trattamento topico

Posologia adulti (inclusi adolescenti ed anziani)¹

Terapia iniziale: 0,5 mg/kg/die. È necessario un aggiustamento individuale della dose durante la terapia, ma per la maggior parte dei pazienti il dosaggio giornaliero varia tra 0,5 e 1,0 mg/kg. Un ciclo di trattamento di 16-24 settimane è generalmente sufficiente per ottenere una remissione.

Controindicazioni¹

- Gravidanza o allattamento, donne in età fertile salvo abbiano soddisfatto tutte le condizioni del programma di prevenzione della gravidanza.
Questo farmaco è teratogeno, in base al programma di prevenzione della gravidanza, è obbligatoria una efficace contraccezione
- Insufficienza epatica
- Iperlipidemia
- Ipervitaminosi A
- Ipersensibilità all'isotretinoina o agli eccipienti (olio di arachidi o semi di soia)
- Associazione con le tetraciline

**Classe
A
RNR**



10 mg 30 capsule molli
30 capsule in blister sigillato €15,73

20 mg 30 capsule molli
30 capsule in blister sigillato €27,59

**Programma di Assistenza Pierre Fabre
a garanzia della massima sicurezza d'uso**

Servizio di consulenza per il Medico

Numero Verde
800.903971

Servizio di farmacovigilanza attivo 24 ore
Telefono 02.477941

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ISORIANC 10 mg, capsule molli

ISORIANC 20 mg, capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ISORIANC 10 mg, capsule molli

Ogni capsula molle contiene 10 mg di isotretinoina.

Eccipiente con effetti noti:

104,2 mg di Olio di semi di soia, raffinato per ogni capsula molle.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

ISORIANC 20 mg, capsule molli

Ogni capsula molle contiene 20 mg di isotretinoina.

Eccipiente con effetti noti:

208,4 mg di Olio di semi di soia, raffinato per ogni capsula molle.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Ogni capsula da 10 mg presenta un involucro opaco di gelatina rosso/marrone con un contenuto di un brillante giallo/arancio e riporta su un lato la stampa con il logo "I 10".

Ogni capsula da 20 mg presenta un involucro di gelatina bicolore opaco rosso/marrone e crema con un contenuto di un brillante giallo/arancio e riporta su un lato la stampa con il logo "I 20".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Forme gravi di acne (quali acne nodulare e conglobata o acne a rischio di cicatrici permanenti) resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici sistemici e trattamento topico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'isotretinoina deve essere prescritta soltanto da parte o sotto la supervisione di medici esperti nell'uso di retinoidi per via sistemica per il trattamento dell'acne grave e pienamente consapevole dei rischi della terapia con isotretinoina e dei controlli richiesti.

Posologia

Adulti inclusi adolescenti ed anziani:

La terapia con isotretinoina deve essere iniziata con un dosaggio giornaliero di 0,5 mg/Kg. La risposta terapeutica all'isotretinoina ed alcuni degli eventi avversi sono correlati al dosaggio e differiscono tra pazienti. Quindi è necessario un aggiustamento individuale della dose durante la terapia. Per la maggior parte dei pazienti il dosaggio giornaliero varia tra 0,5-1,0 mg/Kg.

La remissione prolungata nel tempo e l'incidenza di ricadute sono più strettamente correlate alla dose totale somministrata che alla durata del trattamento o alla dose giornaliera. È stato dimostrato che non ci si deve aspettare nessun sostanziale beneficio addizionale da un trattamento con un dosaggio cumulativo superiore a 120-150 mg/Kg. La durata del trattamento dipenderà dal dosaggio giornaliero individuale. Un ciclo di trattamento di 16-24 settimane è generalmente sufficiente per ottenere una remissione.

Nella maggioranza dei pazienti, la scomparsa completa dell'acne si ottiene con un singolo ciclo di trattamento. Nel caso di una ricaduta evidente può essere presa in considerazione l'opportunità di un ulteriore ciclo di terapia con isotretinoina utilizzando la stessa dose giornaliera e lo stesso dosaggio cumulativo. Poiché un ulteriore miglioramento dell'acne può essere osservato fino ad 8 settimane dopo l'interruzione del trattamento, non si deve prendere in considerazione un ulteriore ciclo di terapia finché non sia trascorso almeno tale periodo.

Pazienti con insufficienza renale grave

Nei pazienti con insufficienza renale grave il trattamento dovrà essere iniziato ad un dosaggio inferiore (per esempio 10 mg/die). La dose dovrà poi essere aumentata fino a 1 mg/Kg/die o fino al dosaggio massimo tollerato dal paziente (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Pazienti con intolleranze

Nei pazienti che presentano grave intolleranza al dosaggio raccomandato, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio inferiore, con la conseguenza di una maggiore durata della terapia e di un rischio di ricidiva più alto. Al fine di ottenere la massima efficacia possibile in questi pazienti, la somministrazione deve essere di norma continuata con il massimo dosaggio tollerato.

Popolazione pediatrica

L'isotretinoina non è indicata per il trattamento dell'acne prepuberale e non è raccomandata per pazienti di età inferiore ai 12 anni.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte con il cibo una o due volte al giorno.

4.3 Controindicazioni

L'isotretinoina è controindicata nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza ed allattamento").

L'isotretinoina è controindicata nelle donne in età fertile a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

L'isotretinoina è controindicata anche in pazienti:

- Con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Con insufficienza epatica
- Con valori eccessivamente elevati di lipidi nel sangue
- Con ipervitaminosi A
- Con allergia all'olio di arachidi o di semi di soia, poiché ISORIANC contiene olio di semi di soia
- In trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5 "Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione")

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Questo medicinale è TERATOGENO

L'isotretinoina è controindicata in donne in età fertile, a meno che non siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza:

- La paziente soffre di acne di forma grave (quale acne nodulare o conglobata o acne a rischio di cicatrici permanenti) resistente ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici sistemici e trattamento topico (vedere paragrafo 4.1 "Indicazioni terapeutiche").
- La paziente comprende il rischio teratogeno.
- La paziente comprende la necessità di controlli rigorosi con cadenza mensile.

La paziente comprende ed accetta la necessità di una contraccezione efficace, senza interruzione, 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per 1 mese dopo la fine del trattamento. Dovrebbero essere utilizzati almeno uno e preferibilmente due metodi contraccettivi complementari, comprendenti un metodo barriera. Anche in caso di amenorrea la paziente deve seguire tutte le avvertenze per una contraccezione efficace.

La paziente deve essere in grado di osservare misure contraccettive efficaci.

La paziente è informata e comprende le possibili conseguenze di una gravidanza e la necessità di consultare rapidamente un medico in caso di rischio di gravidanza.

La paziente comprende la necessità e accetta di effettuare un test di gravidanza prima, durante e 5 settimane dopo la fine del trattamento.

La paziente riconosce di aver compreso i rischi e le precauzioni necessarie associate all'uso dell'isotretinoina.

Queste condizioni si applicano anche a donne che non sono sessualmente attive, a meno che il medico prescrittore non consideri che vi siano fondate ragioni che escludano qualsiasi rischio di gravidanza.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

La paziente aderisca alle condizioni per la prevenzione della gravidanza come sopra illustrato, inclusa la conferma che abbia un adeguato livello di comprensione.

La paziente abbia recepito le suddette condizioni.

La paziente abbia utilizzato almeno uno e preferibilmente due metodi di contraccezione efficace incluso un metodo barriera per almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento e continui ad utilizzare un metodo contraccettivo efficace per tutto il periodo del trattamento e per almeno 1 mese dopo l'interruzione del trattamento.

Siano stati ottenuti risultati negativi al test di gravidanza prima, durante e 5 settimane dopo il termine del trattamento. Le date ed i risultati dei test di gravidanza devono essere documentati nel dossier della paziente.

Contraccezione

Le pazienti devono essere informate nella maniera più completa sulla prevenzione di una gravidanza e devono essere indirizzate ad una consulenza sulla contraccezione nel caso in cui non facciano uso di un efficace metodo contraccettivo.

Come requisito minimo le pazienti con un potenziale rischio di gravidanza devono fare uso di almeno un metodo efficace di contraccezione. La paziente deve preferibilmente utilizzare due metodi di contraccezione complementari incluso un metodo barriera. La contraccezione deve essere protratta per almeno 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con isotretinoina, anche in pazienti con amenorrea.

Test di gravidanza

In conformità alle disposizioni locali si raccomanda l'esecuzione sotto controllo medico di test di gravidanza con una sensibilità minima di 25 mIU/ml durante i primi tre giorni del ciclo mestruale come descritto di seguito.

Prima dell'inizio della terapia:

Al fine di escludere la possibilità di una gravidanza prima dell'inizio della contraccezione, si raccomanda di effettuare un test iniziale di gravidanza sotto controllo medico e di registrare la data ed il risultato. Nelle pazienti con cicli irregolari, il momento in cui effettuare questo test di gravidanza deve riflettere l'attività sessuale della paziente e deve essere effettuato approssimativamente 3 settimane dopo l'ultimo rapporto sessuale non protetto. Il medico prescrittore deve istruire la paziente riguardo la contraccezione.

Un test di gravidanza sotto controllo medico deve essere effettuato anche durante la visita in cui viene prescritta l'isotretinoina o nei 3 giorni precedenti la visita stessa e deve essere rinviato fino a quando la paziente non abbia utilizzato una contraccezione efficace da almeno 1 mese. Questo test deve accertare che la paziente non sia incinta quando inizia il trattamento con isotretinoina.

Visite di controllo

Visite di controllo devono essere predisposte ad intervalli di 28 giorni. La necessità di ripetere i test di gravidanza sotto controllo medico ogni mese deve essere determinata in conformità alle disposizioni locali, tenendo in considerazione l'attività sessuale della paziente e la recente storia mestruale (irregolarità mestruali, salto del ciclo o amenorrea). Dove indicato, i successivi test di gravidanza devono essere effettuati il giorno della visita di prescrizione o nei 3 giorni precedenti la visita stessa.

Termine del trattamento

Cinque settimane dopo l'interruzione del trattamento le pazienti devono sottoporsi ad un test finale di gravidanza per escludere la gravidanza stessa.

Restrizioni nella prescrizione e nella distribuzione

Le prescrizioni di isotretinoina alle donne in età fertile devono essere limitate a 30 giorni di trattamento ed il proseguimento della terapia richiede una nuova prescrizione. Idealmente, l'esecuzione del test di gravidanza, il rilascio della prescrizione e la dispensazione dell'isotretinoina dovrebbero avvenire lo stesso giorno. La dispensazione di isotretinoina deve avvenire al massimo entro 7 giorni dalla prescrizione.

Pazienti di sesso maschile

I dati disponibili suggeriscono che il livello di esposizione materna allo sperma e al liquido seminale dei pazienti che assumono isotretinoina non abbia un'entità tale da essere associata con gli effetti teratogeni dell'isotretinoina.

I pazienti di sesso maschile devono ricordare di non condividere la loro cura con nessun altro, in particolare con individui di sesso femminile.

Precauzioni aggiuntive

I pazienti devono essere informati di non dare questo medicinale ad altra persona e di riconsegnare ogni capsula inutilizzata al proprio farmacista al termine del trattamento.

I pazienti non devono donare sangue durante la terapia e nel mese successivo all'interruzione del trattamento con isotretinoina a causa del potenziale rischio per il feto di una gestante che riceva la trasfusione.

Materiale educativo

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, per aiutare i medici prescrittori, i farmacisti e le pazienti ad evitare l'esposizione del feto all'isotretinoina, fornirà materiale educativo per rafforzare le avvertenze relative alla teratogenicità dell'isotretinoina, per fornire consigli sulla contraccezione prima dell'inizio della terapia e per fornire informazioni sulla necessità dei test di gravidanza.

Informazioni complete relative al rischio teratogeno ed alle rigide misure di prevenzione della gravidanza, come previsto dal Programma di Prevenzione della Gravidanza, devono essere fornite dal medico a tutti i pazienti, sia maschi sia femmine.

Disturbi psichiatrici

In pazienti trattati con isotretinoina sono stati segnalati casi di depressione, aggravamento di depressione, ansia, tendenze aggressive, alterazione dell'umore, sintomi psicotici e, molto raramente, ideazione di suicidio, tentativi di suicidio e suicidio (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). È necessario porre particolare attenzione ai pazienti con anamnesi di depressione e tutti i pazienti devono essere controllati per i segni della depressione ed indirizzati ad un trattamento appropriato se necessario. Comunque l'interruzione dell'isotretinoina può essere insufficiente per alleviare i sintomi e perciò può essere necessaria una ulteriore valutazione psichiatrica o psicologica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

È stata osservata, occasionalmente, un'esacerbazione acuta dell'acne durante il periodo iniziale, ma questa regredisce con la prosecuzione del trattamento, generalmente entro 7-10 giorni, e solitamente non richiede aggiustamenti del dosaggio.

L'esposizione a luce solare intensa o a raggi UV deve essere evitata. Se necessario, deve essere utilizzato un prodotto con un alto fattore di protezione, di almeno 15 SPF.

La dermoabrasione chimica aggressiva ed il trattamento cutaneo con il laser devono essere evitati nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di 5-6 mesi dopo il termine della terapia a causa del rischio di cicatrici ipertrofiche in aree atipiche e più raramente di iper- o ipopigmentazione post infiammatoria nelle aree trattate. Deve essere evitata la depilazione con ceretta nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di almeno 6 mesi dopo il trattamento a causa del rischio di stripping epidermico.

La somministrazione concomitante di isotretinoina e cheratolitici ad uso topico o agenti esfolianti anti-acne deve essere evitata perché può aumentare l'irritazione locale.

Si deve consigliare ai pazienti di utilizzare un unguento o una crema idratante per la pelle e un emolliente per le labbra dall'inizio del trattamento poiché l'isotretinoina è verosimilmente causa di secchezza della pelle e delle labbra.

Dati di post-commercializzazione hanno riportato gravi reazioni cutanee (quali eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN)), associate con l'uso di isotretinoina. Poiché questi eventi potrebbero essere difficili da distinguere da altre reazioni cutanee che possono manifestarsi (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere informati riguardo ai segni e ai sintomi e monitorati attentamente per reazioni cutanee gravi. Se si sospetta una reazione cutanea grave, il trattamento con isotretinoina deve essere interrotto.

Patologie dell'occhio

Secchezza degli occhi, opacità corneale, diminuzione della visione notturna e cheratite si risolvono solitamente dopo l'interruzione della terapia. La secchezza degli occhi può essere ridotta mediante applicazione di un unguento oculare lubrificante o mediante l'applicazio-

ne di lacrime artificiali. Può verificarsi intolleranza alle lenti a contatto, per cui può essere necessario che il paziente indossi occhiali durante il trattamento.

Sono stati riportati anche casi di riduzione della visione notturna e l'insorgenza in alcuni pazienti è stata improvvisa (vedere paragrafo 4.7 "Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari"). Pazienti che riferiscono di avere disturbi visivi devono essere indirizzati ad una valutazione da parte di un oculista. Può essere necessaria l'interruzione del trattamento con isotretinoina.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati riportati casi di mialgia, artralgia ed incremento dei valori della creatinfosfocinasi sierica in pazienti trattati con isotretinoina, particolarmente in quelli che intraprendono un'intensa attività fisica (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Alterazioni a carico delle ossa compresa la chiusura prematura delle epifisi, l'iperostosi e la calcificazione di tendini e di legamenti, si sono verificati dopo diversi anni di somministrazione di dosaggi molto elevati per il trattamento di disturbi della cheratinizzazione. In questi pazienti il dosaggio, la durata del trattamento e la dose totale cumulativa solitamente sono stati molto più elevati di quelli raccomandati per il trattamento dell'acne.

Iperensione endocranica benigna

Sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna, alcuni dei quali correlati all'uso concomitante di tetracicline (vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione"). Segni e sintomi di ipertensione endocranica benigna comprendono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema. I pazienti che sviluppano ipertensione endocranica benigna devono immediatamente interrompere l'isotretinoina.

Patologie epatobiliari

Gli enzimi epatici devono essere controllati prima del trattamento, 1 mese dopo l'inizio del trattamento, e successivamente ad intervalli di 3 mesi, a meno che non sia clinicamente indicato un controllo più frequente. Sono stati riportati casi di aumenti transitori e reversibili delle transaminasi epatiche. In molti casi queste variazioni sono rimaste entro i valori normali e sono poi ritornate ai livelli di base durante il trattamento. Comunque, nel caso di un aumento clinicamente rilevante e persistente dei livelli delle transaminasi, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale e la compromissione renale non alterano la farmacocinetica dell'isotretinoina. Quindi l'isotretinoina può essere somministrata a pazienti affetti da insufficienza renale. Comunque, si raccomanda che i pazienti all'inizio siano trattati con un basso dosaggio e siano portati poi fino al massimo dosaggio tollerato (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Metabolismo lipidico

I lipidi sierici (valori a digiuno) devono essere controllati prima del trattamento, 1 mese dopo l'inizio del trattamento, e successivamente ad intervalli di 3 mesi, a meno che non sia clinicamente indicato un controllo più frequente. Elevati valori di lipidi sierici generalmente tornano normali con la riduzione del dosaggio o con l'interruzione del trattamento e possono anche rispondere a misure dietetiche.

L'isotretinoina è stata associata ad un aumento dei valori dei trigliceridi nel plasma. L'isotretinoina deve essere interrotta se l'ipertrigliceridemia non può essere mantenuta entro un valore accettabile o se si presentano sintomi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). I valori superiori a 800 mg/dL o a 9 mmol/L sono talvolta correlati a pancreatite acuta, che può risultare fatale.

Patologie gastrointestinali

L'isotretinoina è stata associata a stati infiammatori intestinali (inclusa ileite regionale) in pazienti senza precedenti di disturbi intestinali. I pazienti che manifestino casi di diarrea grave (emorragica) devono interrompere immediatamente l'assunzione di isotretinoina.

Reazioni allergiche

Reazioni anafilattiche sono state segnalate raramente, in alcuni casi dopo una precedente esposizione topica ai retinoidi. Le reazioni allergiche cutanee sono state riportate di rado. Sono stati riportati casi gravi di vasculite allergica, spesso con porpora (contusioni e macchie rosse) delle estremità e sono stati segnalati casi di interessamento extracutaneo. Le reazioni allergiche gravi richiedono la sospensione del trattamento ed un attento monitoraggio.

Pazienti ad alto rischio

Nei pazienti affetti da diabete, obesità, alcolismo o disturbi del metabolismo lipidico che devono sottoporsi al trattamento con isotretinoina sono necessari controlli più frequenti dei livelli di lipidi nel siero e/o del glucosio nel sangue. Durante la terapia con isotretinoina sono stati riportati casi di aumento dei valori di glicemia a digiuno e sono stati diagnosticati nuovi casi di diabete.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I pazienti non devono assumere vitamina A come terapia concomitante a causa del pericolo di sviluppare un'ipervitaminosi A. Sono stati riportati casi di ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri) con l'uso concomitante di isotretinoina e tetracicline. Di conseguenza devono essere evitati trattamenti concomitanti con tetracicline (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

La somministrazione concomitante di isotretinoina e cheratolitici ad uso topico o agenti esfolianti anti-acne deve essere evitata perché può aumentare l'irritazione locale.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La gravidanza è una controindicazione ASSOLUTA al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”). Se una gravidanza dovesse verificarsi, nonostante queste precauzioni, durante il trattamento con isotretinoina o nel mese successivo, esiste un forte rischio di malformazioni molto gravi e serie del feto.

Le malformazioni fetali associate all'esposizione all'isotretinoina includono malformazioni del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazioni/anomalie cerebellari, microcefalia), dismorfismo facciale, palatoschisi, anomalie dell'orecchio esterno (assenza dell'orecchio esterno, riduzione o assenza dei canali uditivi esterni), anomalie oculari (microftalmia), anomalie cardiovascolari (malformazioni del cono-tronco quali tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi, difetti del setto), anomalie del timo e delle paratiroidi. Vi è anche un aumento dell'incidenza di aborti spontanei.

Se si verifica una gravidanza in una donna trattata con isotretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere indirizzata ad un medico specialista o con esperienza in teratologia per valutazioni e suggerimenti.

Allattamento:

L'isotretinoina è altamente lipofila quindi il passaggio di isotretinoina nel latte umano è molto probabile. A causa della potenzialità di effetti indesiderati nella madre e nel bambino esposto attraverso il latte, l'uso di isotretinoina è controindicato nelle madri che allattano.

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

Si sono verificati diversi casi di diminuzione della visione notturna durante la terapia con isotretinoina ed in rare occasioni questi si sono protratti dopo la terapia (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego” e paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”). Poiché in alcuni pazienti l'insorgenza di tale effetto è stata improvvisa, i pazienti devono essere informati di questa potenziale evenienza e si deve raccomandare di prestare particolare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

Sonnolenza, vertigini e disturbi della vista sono stati riscontrati molto raramente. I pazienti devono essere avvisati che nel caso manifestassero tali effetti, non devono guidare, utilizzare macchinari ed evitare qualsiasi attività che possa mettere a rischio loro stessi e altre persone.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del Profilo di Sicurezza

I seguenti sintomi sono gli effetti indesiderati legati all'uso di isotretinoina riportati più comunemente: secchezza delle mucose, per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi), degli occhi (congiuntivite), secchezza della pelle. Alcuni degli effetti indesiderati associati all'uso di isotretinoina sono correlati al dosaggio. Gli effetti indesiderati sono generalmente reversibili alla riduzione del dosaggio o all'interruzione del trattamento, tuttavia alcuni possono persistere anche dopo l'interruzione del trattamento.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate ed elencate di seguito secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA e la frequenza. La frequenza è definita usando la seguente convenzione, di seguito riportata come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| INFEZIONI | |
|--|--|
| Molto Raro | Infezioni batteriche da Gram positivi (a carico delle mucose della cute) |
| PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO | |
| Molto comune | Anemia, Aumento della velocità di eritrosedimentazione, Trombocitopenia, Trombocitosi |
| Comune | Neutropenia |
| Molto Raro | Linfoadenopatia |
| DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO: | |
| Raro | Reazione allergica cutanea, Reazioni anafilattiche, Ipersensibilità |
| DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE: | |
| Molto Raro | Diabete mellito, Iperuricemia |
| DISTURBI PSICHIATRICI: | |
| Raro | Depressione, Aggravamento della depressione, Tendenze aggressive, Ansia, Alterazione dell'umore |
| Molto Raro | Comportamento anormale, Disturbi psicotici, Ideazione di suicidio, Tentativo di Suicidio, Suicidio |
| PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO: | |
| Comune | Cefalea |
| Molto Raro | Iperensione endocranica benigna, Convulsioni, Sonnolenza, Capogiri |

| PATOLOGIE DELL'OCCHIO: | |
|---|--|
| Molto comune | Blefarite, Congiuntivite, Secchezza oculare, Irritazione oculare |
| Molto Raro | Disturbi visivi, Visione offuscata, Cataratta, Daltonismo (deficit nella visione dei colori), Intolleranza alle lenti a contatto, Opacità corneale, Diminuzione della visione notturna, Cheratite, Papilledema (quale sintomo di ipertensione endocranica benigna), Fotofobia |
| PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO: | |
| Molto Raro | Compromissione dell'udito |
| PATOLOGIE VASCOLARI: | |
| Molto Raro | Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica) |
| PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE: | |
| Comune | Epistassi, Secchezza del naso, Nasofaringite |
| Molto Raro | Broncospasmo (particolarmente in pazienti con asma), Raucedine |
| PATOLOGIE GASTROINTESTINALI: | |
| Molto Raro | Colite, Ileite, Secchezza della gola, Emorragia gastrointestinale, Diarrea emorragica e malattia infiammatoria intestinale, Nausea, Pancreatite (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego”) |
| PATOLOGIE EPATOBILIARI: | |
| Molto comune | Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego”) |
| Molto Raro | Epatite |
| PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO: | |
| Molto comune | Cheilite, Dermatite, Secchezza della pelle, Esfoliazione localizzata, Prurito, Rash eritematoso, Fragilità della pelle (rischio di trauma da sfregamento) |
| Raro | Alopecia |
| Molto Raro | Acne fulminante, Aggravamento dell'acne (riacutizzazione), Eritema (faciale), Esantema, Disturbi a carico dei capelli, Irsutismo, Distrofia delle unghie, Paronichia, Reazioni di fotosensibilità, Granuloma piogenico, Iperpigmentazione della pelle, Aumento della sudorazione |
| Non nota | Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica |
| PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCHIELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO: | |
| Molto comune | Artralgia, Mialgia, Dolori alla schiena (particolarmente in pazienti adolescenti) |
| Molto Raro | Artrite, Calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), Fusione prematura delle epifisi, Esostosi, Iperostosi, Riduzione della densità ossea, Tendinite, Rbdomiolisi |
| PATOLOGIE RENALI E URINARIE: | |
| Molto Raro | Glomerulonefrite |
| PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE: | |
| Molto Raro | (Aumento della formazione di) Tessuto di granulazione, Malessere |
| ESAMI DIAGNOSTICI: | |
| Molto comune | Aumento dei trigliceridi nel sangue, Diminuzione delle HDL |
| Comune | Aumento del colesterolo nel sangue, Aumento del glucosio nel sangue, Ematuria, Proteinuria |
| Molto Raro | Aumento della creatinfosfochinasi nel sangue |

L'incidenza degli eventi avversi è stata calcolata sull'insieme degli studi clinici comprendenti 824 pazienti e sulla base dei dati di post-commercializzazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'isotretinoina è un derivato della vitamina A. Benché la tossicità acuta dell'isotretinoina sia bassa, in caso di sovradosaggio accidentale si possono manifestare sintomi di ipervitaminosi A. I sintomi di tossicità acuta da vitamina A comprendono cefalea intensa, nausea o vomito, sonnolenza, irritabilità e prurito. Segni e sintomi di sovradosaggio accidentale o deliberato di isotretinoina sono probabilmente simili. È prevedibile che tali sintomi siano reversibili e diminuiscano senza necessità di trattamento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: preparazione anti-acne per uso sistemico. Codice ATC: D10BA01
Meccanismo di azione

L'isotretinoina è uno stereoisomero dell'acido all-trans retinoico (tretinoina). L'esatto meccanismo di azione dell'isotretinoina non è stato ancora chiarito in dettaglio, ma è stato dimostrato che il miglioramento osservato nel quadro clinico dell'acne di forma grave è associato alla soppressione dell'attività delle ghiandole sebacee e ad una riduzione delle dimensioni delle ghiandole stesse, istologicamente dimostrata. Inoltre, è stato dimostrato un effetto antinfiammatorio dell'isotretinoina a livello del derma.

Efficacia

L'ipercherneizzazione del rivestimento epiteliale dell'unità pilo-sebacea provoca un distacco dei corneociti all'interno del dotto ed il suo blocco da parte della cheratina e dell'eccesso di sebo. Questo è seguito dalla formazione di un comedone e, alla fine, da lesioni infiammatorie. L'isotretinoina inibisce la proliferazione dei sebociti e sembra agire sull'acne ripristinando il normale processo di differenziazione. Il sebo è il principale substrato per lo sviluppo di *Propionibacterium acnes* cosicché la produzione ridotta di sebo inibisce la colonizzazione batterica del dotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento dell'isotretinoina attraverso il tratto gastrointestinale è variabile e lineare rispetto alle dose nel range terapeutico. La biodisponibilità assoluta dell'isotretinoina non è stata determinata poiché il composto non è disponibile sotto forma di preparato per uso endovenoso umano, ma l'estrapolazione dei dati ricavati da studi condotti nei cani suggeriscono una biodisponibilità sistemica abbastanza bassa e variabile. Quando l'isotretinoina viene assunta con il cibo, la biodisponibilità risulta doppia rispetto all'assunzione a digiuno.

Distribuzione

L'isotretinoina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina (99,9%). Il volume di distribuzione dell'isotretinoina nella specie umana non è stato determinato poiché l'isotretinoina non è disponibile come preparazione endovenosa per uso umano. Nell'uomo esistono pochi dati sulla distribuzione dell'isotretinoina nei tessuti. Le concentrazioni dell'isotretinoina nell'epidermide sono soltanto la metà di quelle rilevate nel siero. Le concentrazioni dell'isotretinoina nel plasma sono circa 1,7 volte quelle di tutto il sangue a causa della scarsa penetrazione dell'isotretinoina nei globuli rossi.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina, sono stati individuati nel plasma tre metaboliti principali: 4-ossi-isotretinoina, tretinoina (acido all-trans retinoico) e 4-ossi-tretinoina. Questi metaboliti hanno manifestato attività biologica in diversi test *in vitro*. In uno studio clinico è stato dimostrato che la 4-ossi-isotretinoina fornisce un contributo significativo all'attività dell'isotretinoina (riduzione nell'escrezione del sebo senza effetti sui livelli plasmatici di isotretinoina e tretinoina). Altri metaboliti minori comprendono i glucuronidi coniugati. Il principale metabolita è la 4-ossi-isotretinoina con concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario, che sono 2,5 volte maggiori di quelli del composto parente.

L'isotretinoina e la tretinoina (acido all-trans retinoico) vengono metabolizzati in maniera reversibile (interconvertiti) ed il metabolismo della tretinoina è pertanto legato a quello dell'isotretinoina. È stato stimato che il 20-30% di una dose di isotretinoina viene metabolizzata mediante isomerizzazione.

Il circolo enteroepatico può avere un ruolo significativo nella farmacocinetica dell'isotretinoina nell'uomo. Studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che vari enzimi CYP sono coinvolti nel metabolismo dell'isotretinoina a 4-ossi-isotretinoina e tretinoina. Nessuna isoforma sembra avere un ruolo predominante. L'isotretinoina ed i suoi metaboliti non influenzano significativamente l'attività dei CYP.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina radio-marcata, sono state ritrovate nelle urine e nelle feci all'incirca uguali frazioni della dose. In seguito a somministrazione orale di isotretinoina, l'emivita di eliminazione terminale del prodotto non modificato in pazienti con acne ha un valore medio di 19 ore. L'emivita di eliminazione terminale di 4-ossi-isotretinoina è più lunga, con un valore medio di 29 ore.

L'isotretinoina è un retinoide fisiologico: le concentrazioni endogene di retinoidi si raggiungono entro circa due settimane dopo la fine della terapia con isotretinoina.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Poiché l'isotretinoina è controindicata in pazienti con insufficienza epatica, le informazioni sulla cinetica dell'isotretinoina in tali popolazioni di pazienti sono limitate. L'insufficienza renale riduce significativamente la clearance plasmatica dell'isotretinoina o della 4-ossi-isotretinoina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La tossicità orale acuta dell'isotretinoina è stata determinata in varie specie animali. La DL₅₀ è approssimativamente 2000 mg/kg nei conigli, approssimativamente 3000 mg/kg nei topi ed oltre 4000 mg/kg nei ratti.

Tossicità cronica

Uno studio a lungo termine della durata di 2 anni nei ratti (dosaggio di isotretinoina 2, 8 e 32 mg/kg/die) ha evidenziato perdita parziale di pelo ed elevati livelli plasmatici di trigliceridi nei gruppi trattati con il dosaggio più alto. Lo spettro degli effetti indesiderati dell'isotretinoina nei roditori assomiglia quindi a quello della vitamina A, ma non comprende la forte calcificazione dei tessuti e degli organi osservati con la vitamina A nel ratto. Le alterazioni a carico delle cellule del fegato osservata con la vitamina A non si verificano con l'isotretinoina.

Tutti gli effetti indesiderati da sindrome da ipervitaminosi A osservati sono regrediti spontaneamente dopo la sospensione dell'isotretinoina. Anche animali in scarse condizioni generali sono guariti quasi del tutto in 1-2 settimane.

Teratogenicità

Come altri derivati della vitamina A, negli esperimenti condotti negli animali, l'isotretinoina ha dimostrato di essere teratogena ed embriotossica.

A causa del potenziale teratogeno dell'isotretinoina, ci sono conseguenze terapeutiche per la somministrazione a donne in età fertile (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni", paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" e paragrafo 4.6 "Gravidanza ed allattamento").

Fertilità

L'isotretinoina, a dosaggi terapeutici, non ha effetto su numero, mobilità e morfologia degli spermatozoi e non pregiudica la formazione e lo sviluppo dell'embrione che si forma a partire da spermatozoi di uomini trattati con isotretinoina.

Mutagenicità

L'isotretinoina non ha dimostrato di essere mutagena né cancerogena rispettivamente nei test *in vitro* o *in vivo* negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di semi di soia raffinato,

Olio vegetale idrogenato,

Cera d'api gialla.

ISORIAC 20 mg: Involucro della capsula : gelatina, glicerolo, acqua depurata, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), Titanio diossido 25% (E171) in glicerolo

ISORIAC 10 mg: Involucro della capsula: gelatina, glicerolo, acqua depurata, ferro ossido rosso (E172)

Composizione dell'inchiostro nero: alcool SDA 35, glicole propilenico, ferro ossido nero, polivinil acetato ftalato, acqua, alcool isopropilico, glicole polietilenico, ammonio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nel contenitore originale.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

28, 30, 50, 56 e 60 capsule molli in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillate con un foglio coprente di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Al termine del trattamento i pazienti di sesso maschile e femminile devono consegnare le capsule non utilizzate al farmacista.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE ITALIA S.p.A. — Via G.G. Winkelmann, 1 - 20146 MILANO

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg capsule molli - 30 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551025

20 mg capsule molli - 30 capsule in blister termoformato (PVC/PE/PVDC) sigillato con un foglio coprente di alluminio - AIC n. 037551076

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2014





Il Dermatologo più bravo a curare l'ACNE è l'ultimo. L'ultimo, quello che visita il paziente alla fine della pubertà e dopo che per anni ha peregrinato da uno specialista all'altro.

“Dottore, abbiamo già provato tutto!”
“Prima di lei siamo già stati da tanti altri suoi colleghi e non siamo riusciti a risolvere il problema!”
“Ho fatto tutti gli esami, anche le intolleranze alimentari, ma non guarisco dall'ACNE!”
“Ho letto su Internet che l'isotretinoina è l'unico farmaco miracoloso per combattere l'ACNE!”
“Ma è vero che se prendo l'isotretinoina dopo non potrò mai più avere bambini? Sono spaventata!”

L'esperienza professionale di ognuno è piena di episodi simili che fanno emergere diversi problemi i quali, a mio avviso, sono tutti riconducibili alla gestione e alla relazione dermatologo-paziente.

L'ACNE è una patologia infiammatoria cronica e ritengo fondamentale quando per la prima volta

il paziente consulta il dermatologo, in questi casi sempre accompagnato da uno o entrambi i genitori, spiegarli chiaramente che si sta per iniziare un percorso che durerà diversi anni durante i quali sarà necessario rivedersi periodicamente e fare il punto della situazione decidendo poi insieme il prosieguo del percorso.

Senza questa premessa, ovvia per noi dermatologi, il paziente con ACNE è convinto che per risolvere il suo problema sono sufficienti pochi giorni di cura, magari quindici o al massimo venti, e che se non dovesse guarire durante questo intervallo di tempo la colpa è del dermatologo e quindi è meglio consultarne un altro e se anche quest'ultimo non dovesse riuscire nell'intento perché non ha “indovinato” la cura giusta, forse bisogna consultare l'endocrinologo, il nutrizionista o l'allergologo.

E proprio perché la cura deve essere “indovinata” secondo il paziente, ecco che consultano ora questo ora quel forum in rete dove i vari in-

ACNE E ISOTRETINOINA

Il “cosa” si basa sull'azione: il peeling, la fotodinamica, la luce pulsata... il “come”, invece, considera l'essenza del problema dell'ACNE quindi dei suoi meccanismi sui quali intervenire in modo mirato e puntuale. E' il caso dell'Isotretinoina.

L'isotretinoina (acido 13 cis-retinoico) è stato usato la prima volta nell'ACNE nel 1979 ed è indicata per l'ACNE grave, caratterizzata dalla presenza di noduli e cisti al volto e/o al tronco, o con rischio di formazione di cicatrici e in quella resistente alle terapie con antibiotici per uso orale o locale.

Già 30 minuti dopo l'assunzione l'isotretinoina si riscontra nel sangue e la sua biodisponibilità, pari a circa il 25%, può aumentare di 1,5-2 volte se assunta contestualmente al cibo mentre il picco di concentrazione ematica si raggiunge già dopo 2-4 ore e il suo metabolita principale è il 4 oxo-isotretinoina.

Nel plasma l'isotretinoina si lega all'albumina e la sua concentrazione a livello cutaneo e del sottocute è generalmente bassa senza reali e importanti fenomeni di accumulo. Già 2-4 settimane dopo la sospensione dell'assunzione non si riscontra più in circolo.

E' un farmaco in grado di agire direttamente sulla ghiandola sebacea:

- riduce le dimensioni delle ghiandole stesse anche del 90% modulando la proliferazione dei sebociti basali
- sopprime la produzione di sebo e in vivo inibisce la differenziazione dei sebociti
- inibisce la sintesi di lipidi
- inibisce la proliferazione dei cheratinoцитi a livello dell'infundibolo

La combinazione di queste azioni fa sì che l'isotretinoina agisca indirettamente anche sul P. Acnes modificando il microambiente ghiandolare che normalmente, invece, favorirebbe la colonizzazione.

Alcuni Dermatologi, me compreso, prediligono il dosaggio 0,5 mg/Kg/die mentre altri 1 mg/Kg/die.

Non esiste una regola unica e condivisa ed entrambi gli approcci sono validi tenendo presente



che gli effetti indesiderati sono dose dipendente. All'inizio del trattamento alcuni pazienti possono riferire un peggioramento del quadro clinico destinato poi a migliorare progressivamente e già dopo 2-4 settimane di trattamento ci si può aspettare la regressione di circa il 50% della manifestazioni pustolose.

35

Il trattamento con isotretinoina viene portato avanti per diversi mesi 6-12 ma anche di più fino ad una dose cumulativa > 150mg/kg/die.

Il farmaco è in grado di attraversare la placenta e, dati i suoi effetti teratogeni, nella donna in età fertile la somministrazione dell'isotretinoina deve essere sempre associata al programma di prevenzione della gravidanza utilizzando metodi contraccettivi di prima o seconda scelta (<http://myskin.it/blog/curare-lacne-con-isotretinoina-tutte-le>).





Prima di iniziare la terapia una donna deve eseguire il test per escludere una gravidanza in atto e iniziare la terapia contraccettiva un mese prima dell'isotretinoina che poi va proseguita fino ad un mese dopo la sospensione.

Gli effetti indesiderati, come già scritto, sono dose dipendenti e possono essere didatticamente suddivisi in
 mucocutanei
 biumorali
 muscolari
 ossei

Già dopo 2-3 settimane dall'inizio della terapia compare la cheilite in quasi il 100% dei soggetti, un segno che il dermatologo può interpretare come marker di sufficiente assorbimento del farmaco e quindi di efficacia.

Possibili anche casi di desquamazione e prurito cutaneo facilmente gestibili con emollienti e lenitivi mentre dove necessario, soprattutto nei soggetti con lenti a contatto, consigliare l'uso di lacrime artificiali per contrastare la sensazione di secchezza degli occhi.

Inoltre tener presente che i soggetti in sovrappeso, affetti da diabete, fumatori, con familiarità per iperlipidemia o in trattamento con beta-bloccanti o tiazidici più facilmente possono incorrere in un innalzamento dei valori dei trigliceridi o del colesterolo così come il 2-5% dei soggetti, soprat-

tutto se adolescenti che assumono un dosaggio di isotretinoina superiore a 0,5 mg/Kg/, possono manifestare innalzamento della temperatura corporea o del valore di creatinfosfochinasi (CPK) mentre l'iperostosi, la demineralizzazione ossea, l'assottigliamento delle ossa o la prematura calcificazione delle epifisi si verificherebbe solo con dosaggi elevati di isotretinoina (>1mg/kg/die) e assunti per lunghi periodi, più di due anni.

Infine, il paziente che assume isotretinoina, una volta al mese, deve eseguire un controllo biumorale per il monitoraggio dell'assetto lipidico, della funzionalità epatica.

L'isotretinoina è il farmaco che ci valorizza come medici o meglio come Dermatologi quali professionisti unici di riferimento che oltre a conoscerne i meccanismi sono in grado di curare l'ACNE senza improvvisazioni o approssimazioni gestendo per tutto il periodo della terapia non solo il problema dermatologico ma il paziente in toto.

Bibliografia

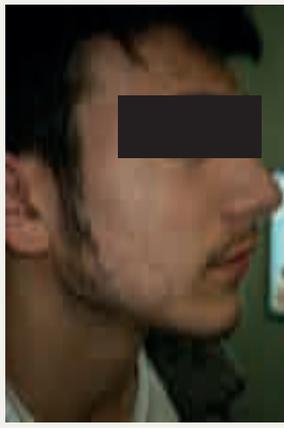
Dermatology 1998;196:140-147
 Cutis 2015 Jul;96(1):33-6
 Br J Dermatol. 2015 Jul;172 Suppl 1:27-36
 Dermatology. 2014;229(1):1-46
 JAMA. 2014 May;311(20):2121-2



PRIMA



DOPO



Paziente numero 1

Ragazzo di 16 anni con Acne papulosa e in parte cistica al volto dove sono presenti anche diverse cicatrici depresse, già trattata in passato con antibiotici. Trattato con Isoriac 0,3 mg/Kg/die per 6 mesi

PRIMA



DOPO



Paziente numero 3

Ragazzo di 17 anni con Acne pustolosa e cistica sottocutanea al viso. Trattato con Isoriac 0,3 mg/Kg/die per 5 mesi



Paziente numero 2

Ragazza di 15 anni con Acne nodulo cistica conglobata e pustolosa alle guance. Trattata con Isoriac 0,5 mg/Kg/die per 6 mesi



Paziente numero 4

Ragazzo di 19 anni con Acne papulosa, cistica a livello del sottocute localizzata al viso. Trattato con Isoriac 0,5 mg/Kg/die per 6 mesi

PRIMA



DOPO



38

Paziente numero 5

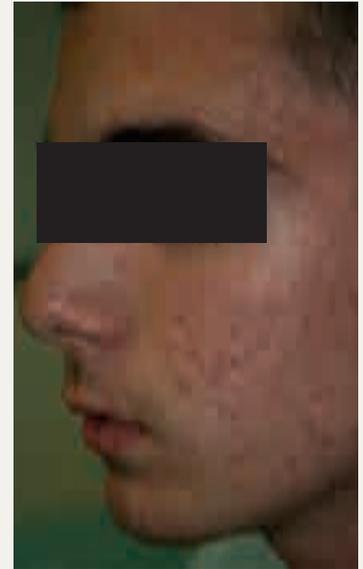
Ragazzo di 13 anni con grave Acne nodulo cistica conglobata. Le lesioni del dorso si presentano escoriate in seguito al grattamento dovuto alla mancata accettazione della condizione clinica. Presenti e particolarmente evidenti le cicatrici dovute all'Acne.

Trattato con Isoriac 0,3 mg/Kg/die per 10 mesi

PRIMA



DOPO



Paziente numero 6

Ragazzo di 18 anni con Acne papulosa, cistica e in parte pustolosa diffusa al viso.

Trattato con Isoriac 0,5 mg/Kg/die per 6 mesi



Gubbio 16

Dermoscopia ed Imaging Cutaneo

Advanced Meeting

- p e r c o r s i -

Chairmen: S. Gasparini, G.L. Giovene

GUBBIO RADDOPPIA

SCEGLI LA TUA DATA

14-16 aprile 2016

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

MEETING DI DERMOSCOPIA ED IMAGING CUTANEO



GUBBIO '16 "PERCORSI"

GUBBIO, 14-16 APRILE / GUBBIO, 15-17 SETTEMBRE 2015

La Dermoscopia (D.) rappresenta oramai una parte sostanziale ed imprescindibile del processo diagnostico in dermatologia: i campi di applicazione della metodica spaziano diffusamente da quello originario dell'oncologia a quelli più recenti dell'infiammologia, dell'infettivologia, dell'entomologia, etc. Questo impiego così esteso della D. nella pratica quotidiana sollecita l'operatore a continui processi decisionali di natura diagnostica, prognostica e gestionale. Ai suddetti aspetti è ispirata l'edizione 2016 del Meeting di Dermoscopia ed Imaging Cutaneo di Gubbio, evento dedicato ai Medici cultori della materia, che si propone sin dal lontano 2002 la formazione teorico-pratica e l'aggiornamento sulle tematiche e sulle tecniche principali della D.

Come da titolo, il programma del Meeting si articola su tre tipi di "percorsi":

PERCORSI BIOLOGICI - ovvero gli aspetti dinamico-evolutivi delle neoformazioni cutanee, il concetto stesso di neovogenesi, quello di grading dermoscopic della displasia melanocitaria ed i modelli di progressione delle varie forme di melanoma e di carcinoma squamoso;

PERCORSI DIAGNOSTICI - ovvero gli algoritmi decisionali nel tempo proposti per obiettivare e semplificare la distinzione tra lesioni di natura non-melanocitaria e melanocitaria e, tra queste ultime, tra lesioni benigne, atipiche o francamente maligne. In questo ambito non mancheranno gli algoritmi dermoscopic relativi alle lesioni pigmentate di sedi particolari, quali quelle plantari ed ungueali;

PERCORSI GESTIONALI - vale a dire una sorta di guida a come meglio sfruttare la D. nella quotidianità. Si tratteranno tematiche essenzialmente pratiche, quali la gestione corretta del paziente e della visita stessa, il monitoraggio clinico-dermoscopic dei soggetti ad alto rischio per melanoma, la gestione dei nevi congeniti in età pediatrica ed adulta, e - come anticipato - le nuove applicazioni della D. in campo infiammologico, infettivologico, entomologico e tricologico. Ampio spazio verrà dato al monitoraggio dermoscopic di trattamenti con Ingenolo Mebutato, con PDT, con Laser ed IPL.

Come da consueta tradizione, nel Meeting di Gubbio 2016 non mancherà una sessione dedicata alla casistica clinico-dermoscopic, impostata sull'interattività tra docenti e discenti.

A CONCLUSIONE dei lavori i partecipanti dovrebbero:

- essere in grado di gestire con competenza e correttezza le varie fasi della visita dermoscopic, secondo algoritmi decisionali diagnostici e prognostici;
- aver migliorato le proprie capacità di riconoscimento dei tumori cutanei melanocitari e non melanocitari, delle patologie cutanee infiammatorie, infettive, parassitarie e tricologiche.

MEETING

POROMA ECCRINO

Pt. maschio, anni 72, origine asiatica.

Alla coscia sx presenza di chiazza ovalare di colorito roseo non uniforme, con due elementi papulosi rossastri a superficie leggermente papillomatosa, posti l'uno in sede periferica, l'altro in posizione paracentrale (Fig.1)

Dermoscopia della papula rossastra di dimensioni maggiori (Fig. 2)

Presenza di un pattern vascolare polimorfo, caratterizzato da strutture vascolari ben definite, di dimensioni e morfologia variabili, circondate da un alone bianco-rosato: vasi arborizzati, vasi puntiformi, glomerulari, a forcina e strutture globulari rossastre. Alcuni vasi presentano una forma particolare che è stata descritta come “a calice” e “ a fiore di ciliegio” (frecce sottili). Si osservano, inoltre, aree roseo-biancastre non strutturate (freccia spessa) e strutture globulari rossastre separate da bande bianco-rosate, quest'ultime descritte come “aggregati di uova di rana” (stella).



Fig. 1



Istologia

Fig. 3 - Formazione nodulare interessante l'epidermide ed il derma , caratterizzata da proliferazione di cheratinociti con aspetto basaloide , monomorfi e non pigmentati strutturati in cordoni o grosse formazioni solide

Fig. 4 - In seno agli aggregati solidi di cellule con aspetto basaloide si possono osservare formazioni ghiandolari con aspetti simil-duttali. Lo stroma appare edematoso e mostra proliferazione di piccoli vasi associata a minima flogosi cronica.

Sulla base dei dati istologici viene posta diagnosi di poroma eccrino.

Il poroma eccrino è una neoplasia benigna annessiale che origina dal dotto escretore delle ghiandole eccrine. La neoformazione generalmente compare a livello delle superfici plantari e palmari ed a livello delle dita, meno frequentemente in altri distretti. Clinicamente si presenta come una papula, una placca o un nodulo di colore rosa-rossastro, a lenta crescita, asintomatico e con una superficie liscia o verrucosa, talvolta ulcerato. Rare le forme pigmentate e quelle multiple (poromatosi eccrina).

La diagnosi differenziale include il granuloma piogenico, il carcinoma basocellulare, il carcinoma squamoso, l'acantoma a cellule chiare e, soprattutto, il melanoma ipo ed melanotico.

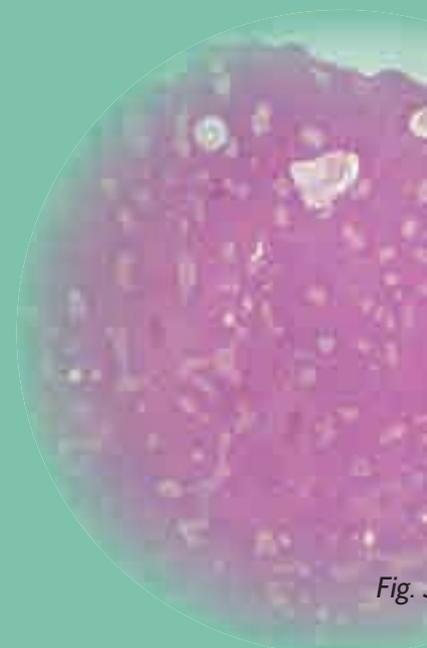


Fig. 3



Lecture consigliate

Altamura D, Piccolo D, Lozzi GP, Peris K. Eccrine poroma in an unusual site: a clinical and dermoscopic simulator of amelanotic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53(3):539-41.

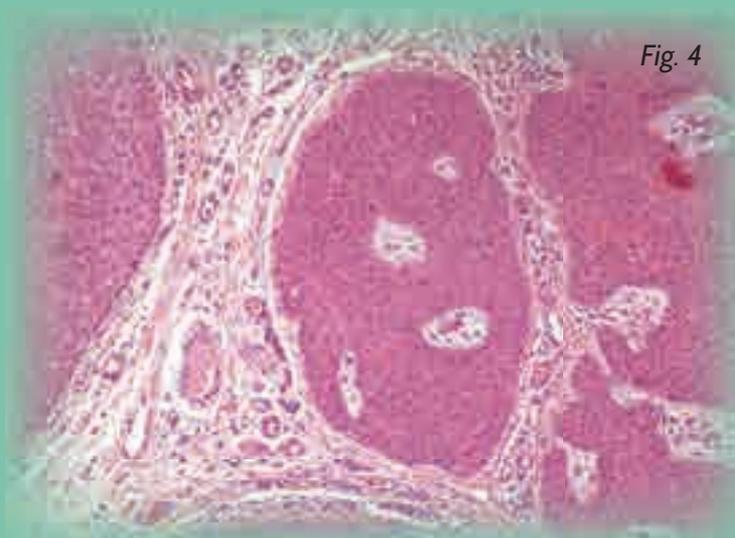
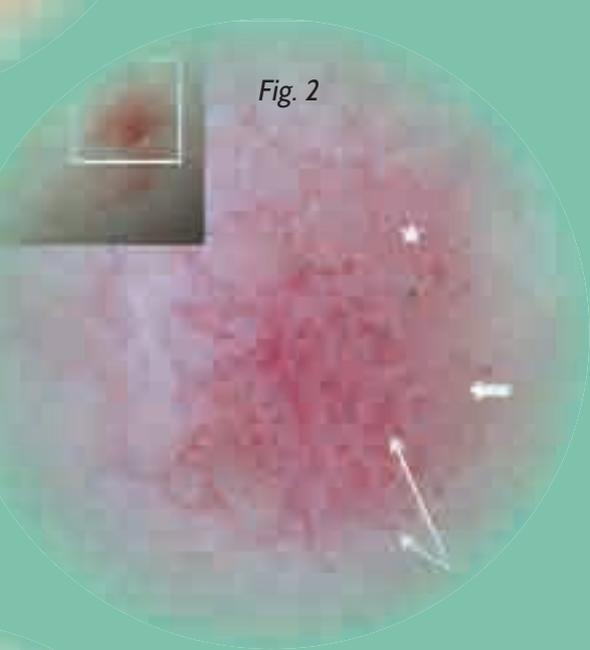
Nicolino R, Zalaudek I, Ferrara G, et al. Dermoscopy of eccrine poroma. *Dermatology.* 2007;215(2):160-3.

Avilés-Izquierdo JA, Velázquez-Tarjuelo D, Lecona-Echevarria M, Lázaro-Ochaita P. Dermoscopic features of eccrine poroma. Article in Spanish. *Actas Dermosifilogr* 2009;100(2):133-6.

Ferrari A, Buccini P, Silipo V, et al. Eccrine poroma: a clinical-dermoscopic study of seven cases. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(2):160-4.

Minagawa A, Koga H, Takahashi M, Sano K, Okuyama R. Dermoscopic features of nonpigmented eccrine poromas in association with their histopathological features. *Br J Dermatol.* 2010 Dec;163(6):1264-8.

Espinosa AE1, Ortega BC, Venegas RQ, Ramírez RG. Dermoscopy of non-pigmented eccrine poromas: study of Mexican cases. *Espinosa AE1, Ortega BC, Venegas RQ, Ramírez RG. Dermatol Pract Concept.* 2013 Jan 31;3(1):25-8.



I CASI

case study

Caso 1 donna di 38 anni, lesione in rapida crescita, gamba - istologia: MM spitzoide 1,5 mm



Caso 2 donna di 72 anni, lesione cronica, dorso



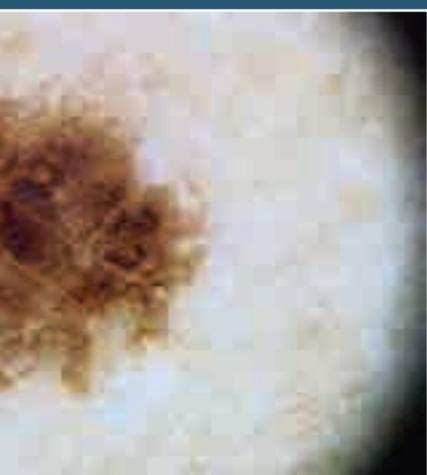
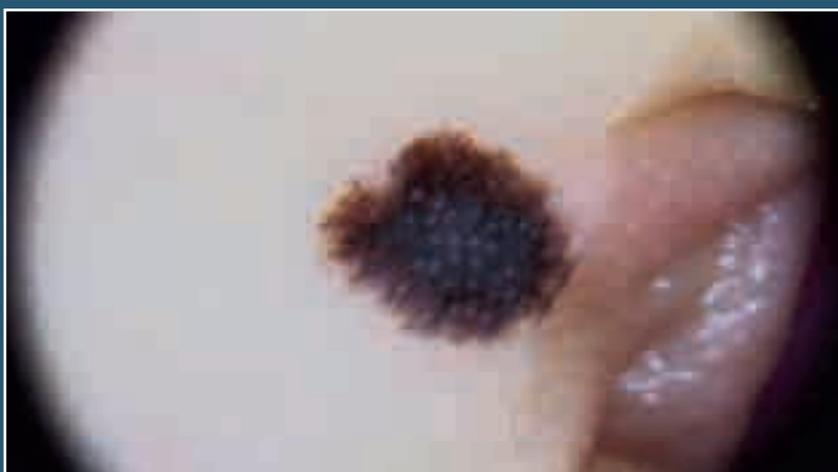
CLINICI

di GIAN LUIGI GIOVENE

Caso 3

donna di 15 anni, recente comparsa,
sede plantare - istologia: nevo di Reed

ni, marcato fotodanneggiamento
- istologia: MM lentiginoso in situ





L'ANGOLO DELL'ESPERTO

CASO PRATICO SU DI UN CASO DI REAZIONE ANAFILATTICA DA ANTIBIOTICO TOPICO

Cenni clinici, riflessioni medico-legali e giuridiche

V. Cirfera - G. Toma - C. Prete P. Vinci - P. Pati
CeSIDeL, Centro Studi Italiano Dermatologia Legale

Introduzione

Si riporta (a) un caso pratico relativo ad una presunta responsabilità professionale, correlata all'insorgenza di una grave reazione allergica sistemica, di tipo anafilattico, secondaria a somministrazione cutanea di antibiotico, nella fattispecie del gruppo delle penicilline naturali, somministrabili esclusivamente per via parenterale. L'interesse medico-clinico e medico-legale del caso è indubbio in virtù della sua eccezionalità, globalmente valutata e dell'opportunità di esprimere delle considerazioni su problematiche di scottante attualità, quali il consenso informato, la corretta condotta operativa del medico e la conoscenza di norme e leggi che ad essa si riferiscono.

Il fatto in sintesi

Paziente di 49 anni all'epoca dell'evento dannoso, di sesso femminile, diabetica e ipertesa da oltre 20 anni, richiedeva una visita medica specialistica per ulcere cutanee acrali del piede sx, con segni di flogosi concomitante, insorte da qualche mese e resistenti alla cura con i comuni trattamenti e presidi curativi, rispettivamente effettuati e adoperati con scarso successo dal

medico di famiglia. Il sanitario chiamato a consulto, dopo una prima indagine anamnestica e un successivo esame clinico, faceva diagnosi di ulcere infette delle dita del piede sinistro su base microangiopatica e consigliava terapia antibiotica per via generale da associare a disinfezione accurata delle ulcere per via locale. La paziente faceva presente che preferiva non assumere antibiotici per via sistemica in virtù di un malore, non meglio specificato, avuto circa 6 anni prima, in seguito alla somministrazione di antibiotici, mai più somministrati. La figlia precisava che l'antibiotico in causa, molto probabilmente, apparteneva alla classe delle cefalosporine, ma non poteva essere più precisa, dal momento che era passato del tempo dall'episodio del malore della madre. La stessa paziente aggiungeva che, oltre agli antibiotici, sin da bambina non tollerava i prodotti caseari, anzi spesso, ma non sempre, dopo che assumeva latte e derivati, notava l'insorgenza di prurito e orticaria diffusa a gran parte dell'ambito cutaneo. Il medico specialista, alla luce di tali affermazioni, procedeva a prescrivere una toilette del piede con fisiologica e antibiotici solo ed esclusivamente per via locale e nella fattispecie, penicillina in fiale, per la sua nota efficacia battericida, raccomandando il seguente schema terapeutico: la polvere del flacone doveva essere applicata sulle ulcere cutanee due volte al giorno per due settimane, mentre il solvente non doveva essere utilizzato. Lo stesso sanitario disponeva il controllo medico dopo 14 giorni. Il mattino successivo, la figlia della paziente

procedeva a toilette delle ulcere e subito dopo vi applicava la polvere, secondo le indicazioni mediche ricevute. In un lasso di tempo di circa 50 minuti, la paziente sviluppava, intenso prurito su tutto l'ambito cutaneo, arrossamento e senso diffuso di calore, cardiopalmo, nonché lieve difficoltà respiratoria, via via più intensa nei minuti successivi al momento iniziale; trasportata d'urgenza al vicino presidio sanitario, veniva immediatamente soccorsa, con difficoltà dei sanitari nel reperire un accesso venoso, data la contemporanea caduta repentina dei valori pressori, causa diretta di uno stato sub-collassiale. Intanto anche lo stato di coscienza incominciava ad obnubilarsi e la dispnea si accentuava. Il personale infermieristico procedeva al lavaggio del piede e all'asportazione della polvere antibiotica visibile sul piede, mentre quello medico era costretto a isolare chirurgicamente un accesso venoso in sede sub-malleolare, quindi lo incannulava per l'appropriata terapia infusioneale dettata dal caso specifico e si procedeva, successivamente, all'integrazione delle manovre rianimatorie con somministrazione di ossigeno. Dopo circa mezz'ora di terapia continua, i valori pressori si ristabilivano a livelli compatibili con la vita, la situazione generale migliorava alquanto e l'evento veniva diagnosticato come "grave reazione avversa sistemica da farmaci" di tipo anafilattico, a causalità e patogenesi da determinare successivamente in opportuna sede. La paziente, trasferita in ambiente medi-

co, riceveva le ulteriori terapie mediche per la stabilizzazione del quadro clinico e veniva sottoposta agli opportuni accertamenti del caso, tra cui in il dosaggio delle IgE Prist, con valori di poco incrementati rispetto alla norma e la determinazione Rast per l'accertamento causale per sospetta allergia alla penicillina G; nella fattispecie il titolo anticorpale specifico IgE, ottenuto con metodica immunologica validata in letteratura (1), era nettamente superiore rispetto ai valori di riferimento standard.

Considerazioni medico - cliniche



Il caso, globalmente valutato, è senza dubbio insolito nella pratica clinica quotidiana, ma di notevole interesse scientifico per i molteplici punti di discussione analitica clinica che può evocare; non è scopo del lavoro soffermarsi su di essi in modo approfondito, avendo esso preminente finalità valutativa medico-legale e giuridica. Di certo le reazioni avverse alla penicillina somministrata per via parenterale e orale, comprese quelle gravi di tipo anafilattico e fatali, sono più che note in letteratura medica, anche da tempo, rappresentando senza ombra di dubbio esempi fra i più frequenti di ADR (Adverse

Drug Reaction) (2) (3) (4) (5) (6). Di contro, le reazioni locali e sistemiche, specie gravi da applicazione topica di penicillina naturale, sono meno frequenti rispetto a quelle elicitate per via generale, di pari passo anche le pubblicazioni in letteratura (7) e non potrebbe essere altrimenti, in quanto le classiche penicilline non sono previste per la somministrazione topica, che rappresenta di conseguenza una modalità d'uso "off label" e quindi, in linea di massima da riservare a casi selezionati, per cui i dati statistici sono, al riguardo, limitati e talvolta datati (8). Sono invece frequenti e note in dermatologia le reazioni avverse da antibiotici topici non penicilline, a causa del loro largo uso consentito e condiviso in terapia; il riferimento è d'obbligo alle reazioni da sulfamidici, neomicina, mupirocina (9) (10), bacitracina etc; in aggiunta si riportano alcuni riferimenti a casi di shock anafilattico alla bacitracina topica, reperibili anche in rete (11) (12). Nel caso di specie, le lesioni ulcerose dei piedi della paziente hanno favorito alquanto l'assorbimento sistemico del farmaco, a causa della vasodilatazione flogistica del microcircolo dermico e dell'esposizione dei tessuti lesi, privi di protezione cutanea. Da quanto fin qui esposto, si evince che la reazione avversa è stata di natura immunologica, verosimilmente di tipo 1, mediata da IgE specifiche (tabella n° 1) dirette contro i determinanti antigenici della penicillina, noti e utilizzati nei tests a finalità diagnostica in vitro e in vivo (Penicilloil-Poli-Lisina), modalità, quest'ultima, da va-

TABELLA 1
**REAZIONI IMMUNOPATOLOGICHE
 SECONDO GELL E COOMBS**

| | | |
|-------------------------------|--|-----------|
| MECCANISMO IgE mediato | <i>anafilassi, orticaria, asma (allergie in senso stretto)</i> | TIPO 1 |
| MECCANISMO citotossico | <i>anemia emolitica, piastrinopenia, nefrite interstiziale</i> | TIPO 2 |
| MECCANISMO immunocomplessi | <i>malattia da siero, vasculite</i> | TIPO 3 |
| MECCANISMO cellulo mediato | <i>dermatite da contatto, rash</i> | TIPO 4 |

lutare con attenzione, a causa della sua estrema rischiosità per i pazienti già sensibilizzati (13), come certamente la paziente protagonista di tale caso.

Considerazioni medico - legali

Riguardano le condotte inappropriate o errate assunte dal sanitario nell'indagine anamnestica e nella prestazione d'opera professionale, verosimilmente viziate da malpractice, responsabile a sua

volta di un evento dannoso prevedibile e prevenibile e danno ingiusto alla persona evitabile dalla messa in atto non prevenuto per non aver profuso il massimo impegno esigibile alla portata della media delle capacità professionali della categoria medica di appartenenza. La malpractice è un concetto attualmente "di moda" nell'ampio panorama delle professioni sanitarie, a volte usato inopportuno e ingiustamente ancor prima del giudizio di responsabilità (14), per definire una condotta sanitaria imperita, negligente,

imprudente e non rispettosa delle norme, disposizioni e leggi statuite dall'ordinamento vigente in merito a "fatti sanitari" (art. 43 c.p.). La dimostrazione del nesso di causalità tra operato pregiudizievole e danno, costituisce l'elemen-



to fondamentale e probante della malpractice, momento imprescindibile per la successiva valutazione della responsabilità professionale, nei vari ambiti giuridici, civile a tutela del patrimonio dell'individuo e/o penale, a tutela della salute, bene supremo dell'uomo e di rango costituzionale.

Fase anamnestica

Costituisce momento imprescindibile dell'attività sanitaria, atto medico esso stesso e premessa irrinunciabile per il risultato positivo del successivo iter diagnostico-terapeutico. L'anamnesi in caso di sospetta sensibilizzazione a farmaci o di pregressa reazione avversa ad essi, è spesso l'unico strumento in mano del medico per orientare la sua condotta clinica e ben operare ai fini della prevenzione del danno alla persona, ovvero lo strumento più importante per la tutela della salute dell'assistito e della stessa professionalità del suo medico. Il colloquio con il paziente deve essere puntuale sulla storia clinica precedente, estesa anche ai familiari, onde escludere stati (es. atopia) geneticamente favorenti le allergie; deve essere, altresì, adeguato alle capacità recettivo-cognitive del paziente e circoscritto al farmaco particolare, alla classe di farmaci di appartenenza e alle classi che possono essere interessate da allergia crociata con il farmaco prescritto (es. cefalosporine e penicilline). Utile l'ausilio e la collaborazione del medico di famiglia, specie se egli è a conoscenza della storia clinica

del paziente, nonché l'aiuto dei parenti prossimi, se il paziente non è in grado di collaborare efficacemente. È altrettanto utile esaminare l'eventuale documentazione sanitaria in possesso dell'ammalato o conoscere eventuali luoghi di cura precedenti, al fine di "attingere" informazioni ausiliari. Infine l'inchiesta anamnestica può giovare, per completezza, di un questionario specialistico redatto ad hoc o prelevato da lavori o pubblicazioni da enti scientifici riconosciuti ufficialmente (15) (16). Nel caso di specie, l'indagine anamnestica è stata oggettivamente carente, o almeno così appare dall'esame della documentazione disponibile agli atti. Il dubbio su sospetti pregressi episodi di allergia o pseudoallergia avrebbe dovuto stimolare lo specialista a valutare meglio il rischio allergologico dell'assistito, tenendo conto dei parametri essenziali appena su menzionati. In aggiunta, purtroppo, non vi sono prove che dimostrino l'effettuazione di un'anamnesi dettagliata, come il caso avrebbe richiesto; l'intolleranza non meglio specificata alle cefalosporine e ad alcuni alimenti che in teoria potrebbero essere stati contaminati da antibiotici, avrebbe dovuto comportare un differimento della terapia antibiotica, da aggiornare e modulare in rapporto ad una indispensabile valutazione dello stato di sensibilizzazione della paziente, in vitro ed eventualmente in vivo, stante anche il fatto che non ricorreva lo stato di urgenza medica e quindi della necessità di prescrivere e far effettuare a tutti i costi quel tipo di terapia.

Ne discende che la condotta professionale del sanitario non è esente da giudizi critici sia dal punto di vista medico che legale. Si riportano, a tal proposito, le cause di giustificazione del medico, così come da egli stesso addotte:

1. *"... ho consigliato la terapia a base di penicillina naturale per la sua elevata efficacia battericida in un contesto clinico a rischio di grave infezione sottocutanea e necrosi parcellare dei tessuti del piede in diabetica ..."*
2. *"... ho preferito la via di somministrazione topica, anche se non prevista per le penicilline iniettabili, per la minore incidenza di effetti sistemici che tale via può garantire rispetto alla via generale, nell'ambito di un sospetto stato di sensibilizzazione ..."*
3. *"...non ho provveduto all'approfondimento e accertamento diagnostico allergologico perché i tests in vitro non danno risposte univoche e quelli in vivo sono pericolosi per la vita e poi perché poteva essere perso tempo prezioso ..."*

Riflessioni:

A favore del sanitario è da considerare che l'eventuale opzione per la somministrazione del farmaco per via generale, giustamente omessa, avrebbe potuto ipotizzare uno shock anafilattico, fatale; di fatto, nel giudizio glo-



bale di responsabilità è da tener in debito conto tale evenienza. Tuttavia, se si rapporta tale tipo di ragionamento logico alla possibilità che ugualmente un trattamento topico, con una sostanza facilmente assorbibile nel circolo sistemico e gravata da reattività crociata con altre classi di farmaci, possa elicitarne una reazione avversa, allora gli elementi di giustificazione della condotta nel caso specifico si riducono inequivocabilmente. Ad onor del vero, la cute è l'organo del corpo, che più di ogni altro costituisce sede di reazioni avverse da farmaci, come è comunemente noto e come si evince dalla tabella n° 2, che riassume uno studio del ministero della sanità (17); la cute è infatti sede del SALT (Skin associated lymphoid tissues) e quindi frequentemente sede di risposte variabili agli stimoli esogeni, talvolta in modo esagerato.



D'altro canto, a difesa del sanitario è da considerare che nella pratica ambulatoriale è difficile pensare che una reazione alimentare ai prodotti caseari o altro, oltretutto non meglio definita dalla paziente, possa invece costituire un elemento indiretto di allergia ad antibiotici, come in effetti eccezionalmente può verificarsi in caso di contaminazione o trattamento delle carni o del latte vaccino con antibiotici (18) (19) (20).

Considerazioni sul giudizio di responsabilità

Il giudizio di responsabilità professionale risente della prevedibilità dell'evento dannoso, della violazione dell'obbligo di informazione al paziente, dell'omissione del consenso consapevole di quest'ultimo all'atto medico, a maggior ragione se "off label" e infine della specifica prestazione d'opera sanitaria, qualora essa sia causa efficiente del danno allegato.

Lo studio delle ADR è imprescindibile ai fini della definizione di eventuali comportamenti sanitari colposi, in quanto quelle di tipo A sono dose-dipendenti e prevedibili in funzione delle caratteristiche del farmaco, mentre quelle di tipo B sono dose-indipendenti ed imprevedibili (21) (22) (23). La maggior parte delle reazioni avverse a farmaci è dovuta al meccanismo d'azione stesso della molecola, ossia sono di tipo A; in tal caso il medico avendone conoscenza pre-

ventiva, per non esserne ritenuto responsabile dovrebbe mettere in atto tutti gli accorgimenti opportuni per evitarle, prevenendo così il danno alla persona. La grave reazione descritta nel caso di specie rientra invece tra le A.D.R. di tipo B e quindi, essendo per definizione imprevedibili, non sono al medico imputabili, secondo costante dottrina, copiosa giurisprudenza sia di merito che di legittimità e soprattutto secondo quanto previsto dall'ordinamento normativo giuridico (24), a patto che costituiscano prima manifestazione e l'anamnesi, ben condotta, sia stata negativa per episodi precedenti, escludendo in tal senso, colpe eventuali per omissioni del paziente o dei suoi familiari.

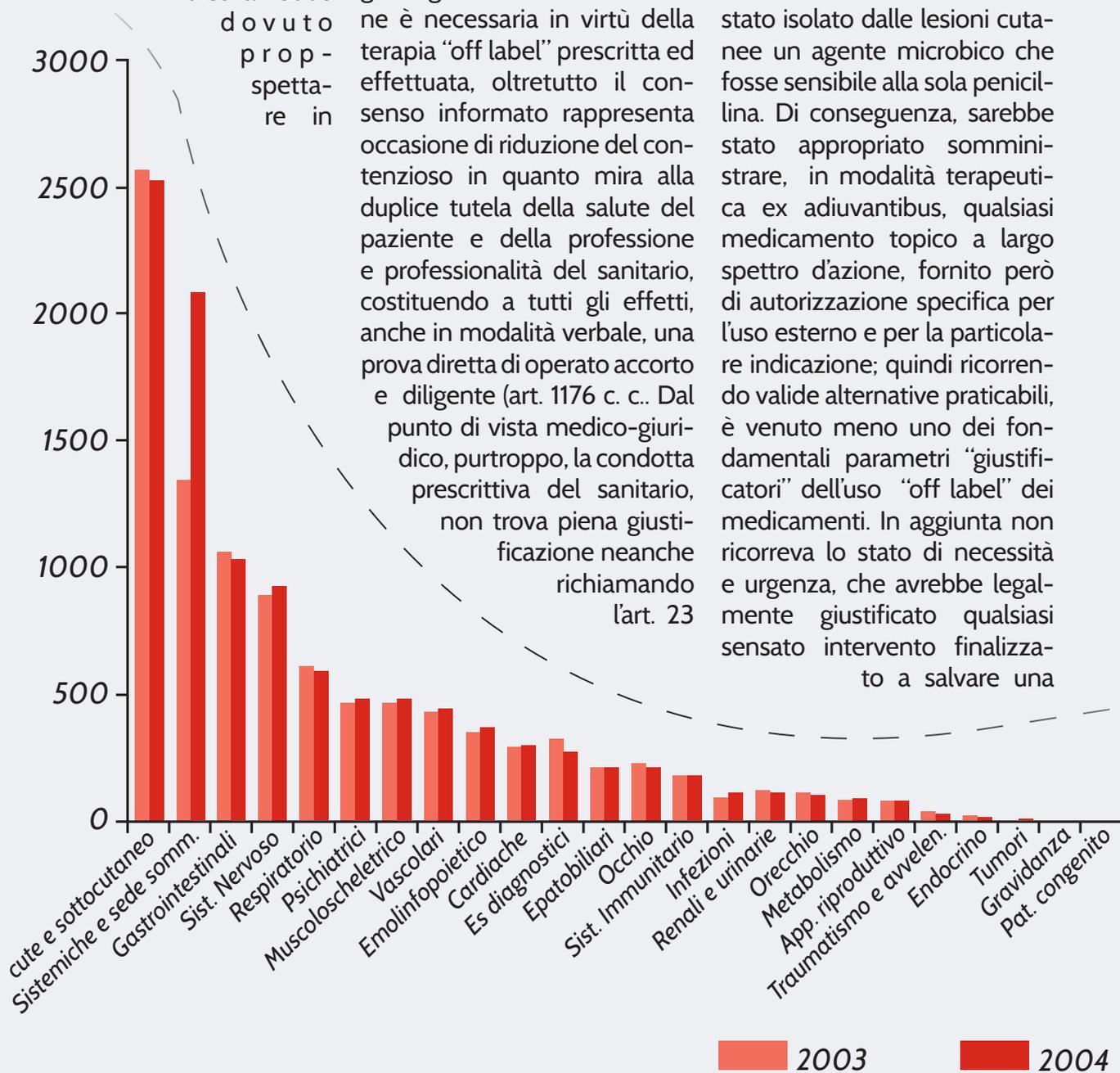
La tematica dell'adeguata informazione del medico al suo assistito in merito al programma diagnostico-terapeutico a lui proposto è di scottante attualità, in quanto oggi i giudizi di responsabilità professionale stanno interessando sempre più tale dovere del medico; recentissima giuri-



spruden-
denza
ha fat-
to estrema
chiarezza sull'ar-
gomento, elevando il
dovere etico-morale di infor-
mazione medica a requisito
giuridico obbligatorio, con pre-
cise conseguenze medico-le-
gali in caso di sua omissione
(25). Nel caso specifico, il me-
dico avrebbe dovuto prop-
spettare in

modo esaustivo al suo assi-
stuto i rischi comuni e meno
comuni della terapia propo-
sta e le alternative praticabili
al posto del piano terapeutico
primario (26) (27). Dall'esame
della documentazione sani-
taria agli atti, ciò non è stato
possibile appurarlo, quindi
spetta al sanitario allegare ul-
teriori elementi per provare
che l'informazione è stata ben
effettuata, in base anche alle
capacità cognitive della sua
assistita e il consenso è stato
richiesto e ottenuto. A mag-
gior ragione, tale dimostrarzio-
ne è necessaria in virtù della
terapia "off label" prescritta ed
effettuata, oltretutto il con-
senso informato rappresenta
occasione di riduzione del con-
tenzioso in quanto mira alla
duplice tutela della salute del
paziente e della professione
e professionalità del sanitario,
costituendo a tutti gli effetti,
anche in modalità verbale, una
prova diretta di operato accorto
e diligente (art. 1176 c. c.). Dal
punto di vista medico-giuri-
dico, purtroppo, la condotta
prescrittiva del sanitario,
non trova piena giusti-
ficazione neanche
richiamando l'art. 23

della legge 94/98, che legitti-
ma l'uso off label dei farmaci,
non autorizzati per indicazioni
e vie di somministrazioni non
previste nell'allegata sche-
da tecnica. Il medico, infatti si
è avvalso dell'uso "off label"
del farmaco, il quale, secondo
scheda tecnica, può essere uti-
lizzato solo ed esclusivamente
per via iniettiva e non per via
locale. La giustificazione dell'u-
so "off label" può non ricorrere
per la semplice ragione che
non è stato effettuato un tam-
pone cutaneo per una terapia
causale mirata, ovvero non è
stato isolato dalle lesioni cuta-
nee un agente microbico che
fosse sensibile alla sola penicil-
lina. Di conseguenza, sarebbe
stato appropriato sommini-
strare, in modalità terapeutica
ex adjuvantibus, qualsiasi
medicamento topico a largo
spettro d'azione, fornito però
di autorizzazione specifica per
l'uso esterno e per la particola-
re indicazione; quindi ricorren-
do valide alternative praticabili,
è venuto meno uno dei fon-
damentali parametri "giusti-
ficatori" dell'uso "off label" dei
medicamenti. In aggiunta non
ricorreva lo stato di necessità
e urgenza, che avrebbe legal-
mente giustificato qualsiasi
sensato intervento finalizza-
to a salvare una



2003 2004

TABELLA 3

CRITERI PERMISSIVI DI PRESCRIZIONE IN MODALITÀ “OFF LABEL”



vita umana. Si riportano in tabella n° 3 i criteri permissivi della terapia “off label”, previsti dall’art. n° 3 del D. L. n. 23 del 17 febbraio 1998, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94 - Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998, il cui oggetto è l’effetto benefico di un farmaco, non autorizzato per la specifica indicazione e via di somministrazione, in riferimento ad una patologia non altrimenti curabile, argomento ripreso dalla Sentenza del

21/07/00 del Trib. di Milano, sezione X Penale

Aggiornamenti

Il caso è insolito per ricorrenza e gravità, essendo la maggior parte delle reazioni allergiche ad antibiotici manifestazioni cutanee-mucose e sistemiche più contenute, per cui, alla luce dell’esperienza pluriennale recente degli autori, il caso descritto rimane a tutt’oggi meritevole di essere riportato.



Conclusioni

L'interessante caso pratico riportato è opportuna occasione di riflessioni cliniche, medico-legali e giuridiche in merito ad un'accusa di presunta responsabilità professionale, che merita di essere dimostrata con apprezzabili probabilità in ambito civile e oltre ogni ragionevole dubbio in ambito penale (28), ricorrenza quest'ultima da non prendere più in considerazione, nel caso specifico, per la rinuncia della parte lesa a procedere. Rimane il procedimento civile per la richiesta di risarcimento per danno biologico temporaneo, danni patrimoniali e morali allegati dall'attrice. Escludendo a priori il comportamento doloso del sanitario, permane la discussione su quello colposo, solo in parte affievolito dalle giustificazioni da egli addotte in dibattimento. Di certo l'informazione e l'anamnesi è stata carente e i requisiti permissivi prescrittivi della terapia "off label" non a pieno rispettati. A ciò potrebbe essere aggiunta la critica che almeno durante la prima somministrazione del farmaco, sarebbe stata necessaria la presenza del sanitario, per ogni pur remota evenienza, poi nella realtà verificatisi, stante il dubbio sul rischio allergologico della paziente. Di contro la scelta del medico di non somministrare l'antibiotico per via generale ha probabilmente evitato un esito più grave e ciò deve essere tenuto in debito conto nel giudizio finale, che si augura non mortificare la persona, la professione

e la professionalità del sanitario e nello stesso tempo permettere il giusto risarcimento alla paziente, con differimento del relativo onere a carico della compagnia di assicurazione.

(a) Pratica Medica & Aspetti Legali. 2007;1(1):7-12

(b) il fatto è stato riportato nel rispetto delle normative vigenti in materia di privacy e riservatezza dei dati personali e sensibili.

Autori

* Cirfera Valerio: Dermatologo. Corresponding Author e-mail: info@dermatologialegale.it

** Prete Cosimo: Avvocato, foro di Lecce

*** Toma Giancarlo: Medico Legale, Maglie (Le)

**** Vinci Paolo: Avvocato, Docente di Diritto - Università Bicocca di Milano

***** Pati Paolo: Medico-Legale - Carmiano (Le)

Bibliografia essenziale

1. Staffa C. - Qualità dei metodi analitici per il dosaggio delle IgE specifiche - Atti del Corso CEFAR di Allergologia - Bologna 1996

2. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA. 2001;285:2498-2505

3. Etter R.L., Merryman G. Anaphylactic shock and death due to penicillin; report of a case Ann Allergy 1954 Jul-Aug; 12(4): 453-4

4. Icasiano CB. Almost fatal penicillin anaphylactic-like shock reaction; report of a case at V.Luna General Hospital. J.Philipp Med Assoc. 1953 Sep; 29(9): 472-6

5. Eisenstadter D, Hussar AE. Severe anaphylactic reaction from oral penicillin. Am Pract. Dig Treat. 1954 Oct; 5(10): 783-4.

6. Solensky R. Hypersensitivity reactions to β -lactam antibiotic. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24:201-219.

7. Nistrom CA. Anaphylactic reaction: a violent reaction to topical penicillin. J Kans Med Soc. 1958 Jan; 59(1): 7

8. Weiss L.R. Anaphylactic: report of a case J Allergy. 1953 Sep; 24(5): 407-10;

9. Eedy DJ: Mupirocin allergy in the setting of venous ulceration. Contact Dermatitis 32: 240-241, 1995

10. Zappi EG, Brancaccio RR: Allergic contact dermatitis from mupirocin ointment. J. Am. Acad. Dermatol. 36: 266-267, 1997

11. Susan Sauer: allergia alla bacitracina, www.lapelle.it/allergie/allergia_alla_bacitracina.htm

12. Sprung J., Schedewie HK, Zampine JP: intraoperative anaphylactic shock after bacitracin irrigation. Anesth Analg 1990; 71: 430-433.

13. E. Errigo, malattie allergiche Terza Edizione, volume 1- 20:

- 469-81. Lombardo Editore
14. Cirfera V. - Prete C. medici accusati ingiustamente: effetto boomerang, 11-05-2005
www.dermatologialegale.it/index.php?pres=33
15. Muller U. et al Emergency treatment off allergic reactions To Hymenoptera sting. A position paper. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 281-288).
16. ENDA: European Network of Drug Allergy, EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology
17. BIF n° 5-6 Dicembre 2005: 219-221, Bollettino d'informazione sui Farmaci - AIFA-Ministero della Sanità
18. Ricci A, Vio D, Zavagnin P, et al. Monitoraggio dell'antibioticoresistenza in batteri zoonotici e commensali isolati da bovini al momento della macellazione. *Atti della Società Italiana di Buiatria* 2003; 35: 59-66.
19. Van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14(4): 327-35.
20. Direttiva 97/72/CE della Commissione del 15 dicembre 1997 relativa agli additivi nell'alimentazione degli animali. GU n. L 351 del 23 dicembre 1997. p. 0055-9.
21. Rawlins MD. Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *BMJ* 1981;282: 974-6
22. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977:10.
23. Aronson e Ferner Aronson JK e Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327: 1222-1225.
24. Art. 1225 del codice civile: prevedibilità del danno.
25. Sent. Cassazione Civile n° 5444 del 14/03/2006 e Sent. Cassazione Civile, Sezione III, 19/10/2006, n. 22390
26. Cirfera V. Il consenso informato in dermatologia in atti del XV Congresso Nazionale AIDA (Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali), 16-20/05/2006 Roma - Corso Dermatologia Legale, 18 Maggio 2006.
27. Vinci P. La responsabilità professionale del medico-legale: il consenso informato, le giornate d'oriche di medicina legale assicurativa. Ancona, 15 giugno 2006
28. Sentenza Corte di Cassazione N° 38334 del 15 Novembre 2002.



REBUS

numero precedente

56



Follicolite decalvante 11,10

S O L U Z I O N E



REBUS

REBUS 2
11,1,7



57

TE



A

RE



